41B5987

ALBRECHT VON GRAEFES
ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

W. LÖHLEIN
BERLIN

H. K. MÜLLER
BONN

A. WAGENMANN
HEIDELBERG

154. BAND. 2. HEFT

MIT 26 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 8. SEPTEMBER 1953)

CATALOGUED
APR 8 1955
L. R. V.

BOSTON
NOV 2 1953
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1953

Graefes Arch.

Preis DM 21.60

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie (seit 1938)
vereinigt mit
Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1858 von *Albrecht v. Graefe, F. Bolt, F. C. Donders.* Herausgegeben von *F. Arlt, H. Sattler, E. Fuchs, A. Wagenmann, B. Löhlein, E. Hertel* u. a. Bd. 1, Berlin, Forstner, Bd. 2—33, I 1887) Berlin, H. Peters, Bd. 33, II—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Bd. 92 u. ff. Berlin, Springer.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner,* erschien bis Bd. 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Bd. 1—3, I Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung ab Bd. 3, II—110 (1937), herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweiger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a., Wiesbaden und München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" (seit 1938) vereinigt mit **„Archiv für Augenheilkunde"** erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Bergheimer Str. 20, Universitäts-Augenklinik.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Springer-Verlag
Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 2440
Berlin W 35, Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

J. F. Bergmann
München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 40535

---

154. Band **Inhaltsverzeichnis.** 2. Heft

Seite

Mitteilung des Internationalen Ophthalmologischen Rates (Concilium Ophthalmologicum Universale) 135

Studnitz, G. v., Zur Steigerung der Dunkeladaptation durch Helenien und Vitamin A-Emulsionen 137

Jaeger, W., Untersuchungen über dehydrierende Fermentsysteme der Cornea. I. Mitteilung. Ergebnisse an der normalen Cornea. (Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Hornhautstoffwechsels.) Mit 3 Textabbildungen . . . 142

Müller, H. K., und O. Kleifeld, Papierelektrophoretische Untersuchungen des Phosphatstoffwechsels der Linse jüngerer und älterer Tiere mit radioaktivem Phosphor. Mit 7 Textabbildungen 165

Günther, G., Die Metachromasie der konservierten menschlichen Leichenhornhaut 177

Günther, G., Die Metachromasie bei verschiedenen Erkrankungen der Wirtshornhaut und ihre Bedeutung für den Erfolg der Keratoplastik 184

Merté, H.-J., Zur Wirkungsweise der Elliotschen Trepanation 197

Purtscher, E., Zum klinischen Bilde der Keratitis „nummularis". Über das Vorkommen münzenförmiger Hornhautherde bei der Keratitis nummularis Dimmer, der Keratitis herpetica, der Zosterkeratitis und der Keratoconjunctivitis epidemica. Mit 6 Textabbildungen 207

Müller, H., Die Morphologie der phakogenetischen Reaktion im Menschenauge. Mit 7 Textabbildungen 224

Ther, L., und F. Mügge, Über ein neues Oberflächenanaestheticum in der Augenheilkunde (Cornecain). Mit 3 Textabbildungen 244

Merkblatt

1. Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden ab sofort erbeten an Herrn

   Prof. Dr. **E. Engelking,** Heidelberg
   Bergheimer Str. 20, Universitäts-Augenklinik

2. Herausgeber und Verlag bitten die Autoren, bei der Abfassung ihrer Manuskripte folgende die **Literatur** betreffende Punkte besonders zu beachten.

   Literaturhinweise sind nicht durch Anmerkungen unter dem Text, sondern **in** diesem mit dem Namen des Verfassers anzuführen. Am Schluß des Beitrages sind die angeführten Veröffentlichungen in einem Literaturverzeichnis, **alphabetisch nach Verfassernamen** geordnet, zusammenzustellen, wobei Zeitschriftenaufsätze mit dem vollen Titel der Arbeit, Angabe der Zeitschrift, Bandzahl (bitte unterstreichen), Seitenzahl und in Klammern gesetzter Jahreszahl anzuführen sind:

   z. B.: Weigelin, E., u. H. Löhlein: Blutdruckmessungen an den episkleralen Gefäßen des Auges bei kreislaufgesunden Personen. Graefes Arch. 153, 202 (1952).

   Die Zeitschriftentitel sind unmißverständlich wiederzugeben, damit sie unsere Setzer fehlerfrei nach den international üblichen Abkürzungen (Periodica medica, Periodica chimica) setzen können.

   Buchzitate sind mit Titel, Auflage, Verlagsort, Verlag und Jahreszahl zu versehen:

   z. B.: Frey, E. u. J.: Die Funktionen der gesunden und kranken Niere. Berlin-Heidelberg-Göttingen: Springer 1950.

   Grundsätzlich ist eine Numerierung des alphabetisch geordneten Literaturverzeichnisses nicht vorgesehen. Lediglich wenn mehrere Arbeiten eines Autors zitiert werden, sind die Arbeiten im Literaturverzeichnis nach ihren Erscheinungsjahren zeitlich anzuordnen und durch in Klammern gesetzte Ziffern zu numerieren. Im Text ist hinter den betreffenden Autorennamen entweder diese Nummer oder die Jahreszahl anzuführen.

   Eine Abweichung von dieser Grundregel, nämlich die Anführung nach Zahlen statt nach Namen, erscheint nur angebracht, wenn viele Literaturhinweise zu einer Textstelle erforderlich sind. In diesen Fällen besteht folgende Möglichkeit:

   Alphabetische Anordnung nach Autorennamen und darüber hinaus fortlaufende Numerierung im Literaturverzeichnis.
   Im Text: Nennung der Autorennamen mit den betreffenden Literaturziffern oder einfache Nummernhinweise.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 135—136 (1953).

Mitteilung des Internationalen Ophthalmologischen Rates.

(Concilium Ophthalmologicum Universale.)

Der Sekretär des Internationalen Ophthalmologischen Rates (Hartmann, Paris) übersendet folgenden Bericht an die augenärztlichen Zeitschriften:

Der Internationale Ophthalmologische Rat trat am 20. und 21. Juni 1953 in Paris zusammen.

Anwesend waren die Herren: Duke-Elder (Vorsitzender), Berens (stellvertretender Vorsitzender), Hartmann (Sekretär), Amsler (Schatzmeister), Baillart (Vorsitzender der internationalen Vereinigung zur Verhütung der Blindheit), MacCallan (Internationale Vereinigung gegen das Trachom), Alvaro (Brasilien), Bietti (Italien), Charamis (Griechenland), Duggan (Indien), Ehlers (Dänemark), Law (Großbritannien), Löhlein (Deutschland), Samuels (USA.), Stuart Ramsay (Canada), Velter (Frankreich), Fritz (Sekretär für Internationalisierung der Untersuchungsmethoden), Copper (Sekretär für den Index Ophthalmologicus, Verzeichnis der Augenärzte, der Augenkliniken, der augenärztlichen Vereinigungen und Zeitschriften usw.).

Abgesehen von der Erledigung der laufenden Geschäfte sind folgende wesentliche Beschlüsse gefaßt worden:

1. *Der 17. Internationale Kongreß.* Es wurde einstimmig beschlossen, daß den 5 für New York vorgesehenen Kongreßtagen (12.—17. September 1954) eine 2tägige Zusammenkunft in einer Stadt Canadas vorausgehen soll (10. und 11. September). Die Einzelheiten werden demnächst durch den vorbereitenden Ausschuß des 17. Internationalen Kongresses bekanntgegeben werden.

Das Concilium hat sich ferner befaßt mit dem Angebot des Internationalen Rates zur Organisation der medizinischen Forschungen (C.I.O.M.S.), aus Anlaß des 17. Internationalen Ophthalmologenkongresses ein Symposium über das „Glaukom" vorzubereiten.

2. *Internationale Standardisierung.* Der Rat nahm die Berichte der einzelnen Ausschüsse an, die sich befassen mit der Vereinheitlichung der Farbensinnprüfung, mit der Tonometrie und mit den in den verschiedenen Verkehrsberufen zu fordernden Sehleistungen. Da der Rat zu der Überzeugung kam, daß es zur Zeit praktisch noch nicht möglich ist, die Prüfung des Lichtsinns zu vereinheitlichen, hat er dem mit dieser Frage beauftragten Ausschuß einen neuen Termin für den Abschluß seiner Arbeiten gesetzt. Dem Ausschuß zum Studium der internationalen Vereinheitlichung der Sehschärfenbestimmung (Optotypi) wurde ebenfalls

ein weiteres Jahr zum Abschluß seines Berichtes bewilligt. Der Ausschuß, der das Studium der Augenheilkunde in den verschiedenen Ländern prüft, hat seine Arbeit noch nicht beendet, wird dies aber bis zum September 1954 können, d. h. bis zum nächsten Zusammentritt des Internationalen Rates.

3. *Der Index ophthalmologicus* wird bei Gelegenheit des 17. Internationalen Augenärzte-Kongresses veröffentlicht und in den Handel gebracht werden. Er wird vollständiger sein als seine Vorgänger, insofern er nicht nur Namen und Anschriften der Augenärzte der Mehrzahl aller Länder bringt, sondern auch eine Übersicht der Augenheilanstalten, der augenärztlichen Zeitschriften und einen Bericht über die Tätigkeit des Internationalen Ophthalmologischen Rates, sowie verschiedene Auskünfte, die den Augenarzt interessieren können.

4. *Internationales ophthalmologisches Wörterbuch.* Dieses Wörterbuch, das die Ausdrücke unseres Arbeitsgebietes in 6 Sprachen enthält (englisch, deutsch, spanisch, französisch, italienisch und lateinisch) ist zur Zeit in Bearbeitung und man hofft, daß es bis zum Zeitpunkt des 17. Internationalen Kongresses greifbar sein wird.

5. *Statuten.* Der Internationale Rat hat neue Statuten beschlossen für 1. die Vereinigung der augenärztlichen Gesellschaften der Länder (Foederatio), 2. für den Internationalen Ophthalmologischen Rat (Concilium ophth.) und 3. für die Internationalen Ophthalmologischen Kongresse. Diese Statuten werden der Foederation bei ihrem Zusammentritt im September 1954 in Canada zur Genehmigung vorgelegt werden.

6. Der Internationale Rat hat die *Gonin-Medaille* Sir Stewart Duke-Elder zuerkannt. Sie soll ihm bei der Eröffnungsfeier des 17. Internationalen Ophthalmologenkongresses im September 1954 überreicht werden.

7. Der *16. Internationale Kongreß hat einen finanziellen Überschuß ergeben.* Es wurde beschlossen, daß er solchen Personen zugute kommen soll, die einen wertvollen Beitrag für den 17. Internationalen Kongreß liefern können, aber durch finanzielle Gründe an der Reise nach New York verhindert sind. Die Verteilung dieser Summe wurde einem Ausschuß anvertraut, der sich zusammensetzt aus dem Vorsitzenden, dem Sekretär und dem Schatzmeister.

8. Der Internationale Rat nahm mit Bedauern Kenntnis vom *Rücktritt seines Mitgliedes* W. Löhlein und wählte an dessen Stelle Herrn Rudolf Thiel.

9. *Die nächste Zusammenkunft des Internationalen Rates* wird im September 1954 in Canada stattfinden.

W. Löhlein, Berlin.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 137—141 (1953).

Zur Steigerung der Dunkeladaptation durch Helenien und Vitamin A-Emulsionen.

Von

G. v. Studnitz.

Unter der Titelfrage: „Läßt sich der Licht- und Farbensinn des gesunden Menschen durch Vitamine und ähnliche Stoffe beeinflussen?" berichten Glees, Rochels und Wüstenberg von dem negativen Ausfall ihrer Versuche, durch eine Verabreichung von „Adaptinol" (Bayer) und „Arovit" (Hoffmann-La Roche) die normale menschliche Stäbchen- und Zapfenadaptation nach Ausmaß und Geschwindigkeit zu steigern und die Farbgleichung zu verschieben. Was die Beeinflußbarkeit unserer beiden Dunkeladaptationstypen durch Helenien (dem Wirkstoff des Adaptinol) anbetrifft, so befinden sie sich mit diesem Ergebnis in absolutem Widerspruch zu ausnahmslos allen bisherigen Untersuchern dieser Frage (v. Studnitz und Loevenich 1946; v. Studnitz 1951; Monjé 1948; Hamburger 1949; Cüppers und Wagner 1950 und 1951; Klaes und Riegel 1951; Niedermeier 1951 und 1952[1]), die mit diesem Mittel sämtlichst eine Steigerung sowohl der normalen als auch einer herabgesetzten Stäbchen- und Zapfenadaptation erzielen konnten; und fassen wir nur die neueren Arbeiten ins Auge (v. Studnitz 1946; Hamburger 1949; Cüppers und Wagner 1950; vgl. aber auch Robertson und Yudkin 1944 und Yudkin 1945), so gilt das gleiche auch für eine Steigerung der normalen Stäbchenadaptation durch Vitamin A-Emulsionen, deren stärkere auch therapeutische Wirksamkeit gegenüber nicht-emulgierten Konzentraten durch Lewis, Bodansky, Birmingham und Cohlan (1947), Haubold (1950), Haubold und Lackner (1951), Haubold, Lackner und Schmidt-Lecher (1951), Bosold (1951) u. a. nachgewiesen bzw. bestätigt werden konnte.

Das Ergebnis des eigentlichen Kernpunkts der Untersuchungen von Glees — die Prüfung der Wirksamkeit des Adaptinols auf die Stäbchen-Dunkeladaptation als des Ausdrucks des Dämmerungssehens — hat durch seinen Mitarbeiter Wüstenberg (1952) schon einmal seine Ableitung und Darstellung gefunden. Ich habe im Anschluß an sie zeigen können (1952), daß a) die Auswertung der Resultate völlig unzureichend war und ihre genauere Analyse „einen bunten Wechsel von Schwellensenkungen und -erhöhungen" zeigt und sie „einer adaptationssteigernden

[1] Die von Glees usw. gemachte Angabe, daß sich die Befunde Niedermeiers nur auf pathologische Verhältnisse beziehen, trifft zumindest für dessen, sehr viel mehr Versuchspersonen berücksichtigende 2. Arbeit nicht zu; in ihr spricht Niedermeier ausdrücklich von „einer Steigerung über das normale Maß hinaus".

Wirkung des Adaptinols dennoch nicht einmal strikt entgegenstehen"; b) „nicht angegeben wird, aus wieviel Werten sich die „Normalkurve" zusammensetzt und mit welchem Abstand ihre Einzelkurven ermittelt worden sind, welcher Zeitraum zwischen ... ihnen lag usw."; c) „die nur gelegentliche ... Messung der Adaptation nach erfolgter Medikation zur Bestätigung bzw. Widerlegung von Versuchsreihen, in deren Rahmen über viele Wochen 2—3mal wöchentlich gemessen wurde, völlig unzureichend" ist; d) vor allem aber die Voradaptation den Voraussetzungen, die wir auf Grund unserer Erfahrungen heute an sie stellen müssen (vgl. diesbezüglich insbesondere: Hamburger 1949), in keiner Weise Rechnung trägt und endlich e) die *Vor*behandlung der Versuchspersonen mit „einem Wirkstoff, der die gleichen Wirkungen entfaltet wie die „späterhin" zu prüfenden" schlechthin unverständlich ist.

Da diese Stellungnahme durch Glees und seine Mitarbeiter keine Erwähnung oder gar Berücksichtigung gefunden hat, genügt es, hinsichtlich einer sachlichen Beurteilung ihrer Resultate hier lediglich auf sie aufmerksam zu machen und dem nur einige Bemerkungen über die übrigen Versuche der Verfasser wie über ihre physiologischen Erörterungen anzuschließen.

Die Untersuchungen der Zapfen-(Sofort-)Adaptation werden wieder nach einer einwöchigen Vorbehandlung der — 5 — Versuchspersonen mit Vitamin A, und in Ermangelung des von den Voruntersuchern benutzten Nyktometers mit einer instrumentellen Improvisation durchgeführt, von der auf Grund der Darstellung schwer ersichtlich ist, wieso sie diesen so vehement verlaufenden Adaptationsabschnitt exakt zu erfassen in der Lage sein konnte. Über die Zahl der zur Aufstellung der durchschnittlichen Normalkurve verwendeten Einzelkurven finden sich ebenso nur ganz allgemeine Angaben — „vielfache Kontrolluntersuchungen" — wie über die der Messungen (und deren Abstand) nach erfolgter Medikation („in regelmäßigen Abständen"). In der Tat zeigen die veröffentlichten Normalkurven von 3 Versuchspersonen denn auch eine geradezu enorme Streuungsbreite, die in 2 der 3 Fälle nahezu den gesamten, nach Ablauf der ersten 2 min überhaupt meßbaren Bereich bedeckt und in dieser Form eigentlich nur von Darstellungen einer von zahlreichen Individuen mit ganz unterschiedlichem Adaptationsvermögen zusammengestellten Kurvenschar bekannt sind.

In einer weiteren, durch ein Rotfilter angestrebten Prüfung der Sofortadaptation wurde nach erfolgter Eingabe (10 bzw. 20 Tage nach ihr) grade 2mal gemessen!

Im Anschluß an die Schilderung ihrer eigenen Versuche versuchen Glees und seine Mitarbeiter nun, Widersprüche zwischen den generell positiven Resultaten aller anderen Untersucher aufzufinden. Indem sie in diesem Zusammenhang auf die zum Teil unterschiedlichen Angaben

über den Zeitpunkt des ersten Merkbarwerdens des Effekts und die über seine Lage im Rahmen der Gesamtadaptation (Anfangs-, Mittel- oder Endstadium) verweisen, übersehen sie, daß die verschiedenen Bearbeiter zumindest das Helenien in Gestalt oft ganz verschiedener Darreichungsformen (Dragée, öliges Konzentrat, Emulsion) prüften, was sehr wohl einen Unterschied des Effekts hinsichtlich seiner Lage bedingen könnte, der ohne spezielle Prüfung dieser Frage jedoch kaum als Negativum schlechthin angesehen werden kann. Bezüglich der Vitamin A-Emulsionen aber haben wir oft genug erfahren, daß hier der Emulsionsgrad eine nicht nur wesentliche, sondern geradezu entscheidende Rolle spielt, und mit dem von Glees benutzten „Arovit" haben zuvor nur Cüppers und Wagner diesbezügliche Erfahrungen sammeln können, während wir uns unsere Emulsionen stets frisch selber zubereitet haben. Daß Glees und seine Mitarbeiter aber sogar ein individuell verschiedenes Ansprechen und Verhalten wundert, ist für Kliniker eigentlich erstaunlich, wenngleich es ihren theoretischen Vorstellungen, die sie ihrer ganzen Arbeit offenbar zugrunde legten, auch entspricht.

Ohne nämlich auf die Frage (und die zahlreichen Erörterungen über diese) einzugehen, wann eine Adaptation noch als „normal", wann als optimal oder subnormal oder — im Rahmen des Stäbchensehens — noch als Ausdruck einer Hemeralopie oder schon als „gesund" anzusehen ist und in welchen Grenzen man überhaupt noch von einem „gesunden" bzw. hemeralopischen Adaptationsverlauf sprechen darf, fordern die Autoren, daß die durch derartige Medikamente verursachte adaptationssteigernde „Wirkung unter allen Umständen und bei allen in der Beobachtung geübten Versuchspersonen auftreten und nachzuweisen sein" muß. Demgegenüber haben wir angesichts der unter Umständen großen Unterschiede zwischen den Normalkurven verschiedener Individuen und den oft gleitenden Übergängen zwischen ihnen und denen eindeutig Hemeraloper stets den Standpunkt eingenommen (wenn auch, seiner Selbstverständlichkeit wegen, vielleicht nicht oft genug betont), daß zwar die Adaptation der meisten, wenngleich hinsichtlich ihres Sehvermögens noch absolut als „normal" und „gesund" zu bezeichnenden Personen medikamentös gesteigert werden kann —, daß diese Möglichkeit aber zweifellos insofern ihre Grenzen hat, als ein nicht mehr weiter überschreitbares Optimum vorhanden ist; zweifellos wird es Personen geben, die diese optimale Adaptation auch schon ohne eine eigentliche diesbezügliche Behandlung aufzuweisen haben, und bei denen sich eine solche folglich auch als wirkungslos erweisen würde.

So ist denn auch die von Glees, Rochels und Wüstenberg vertretene Meinung irrig, daß die Möglichkeit, die Adaptation medikamentös zu steigern, dazu zwänge, „die bisher gültigen Ansichten über die Netzhautprozesse wie auch den Vitaminhaushalt zu ändern". Wie sie schon

aus den (etwa 15) zusammenfassenden Darstellungen der letzten 13 Jahre (die wir, bis auf eine, in der von Glees gegebenen diesbezüglichen Liste sämtlich nicht verzeichnet finden) und der 2. Auflage meiner „Physiologie des Sehens" (die ihm gleichfalls nicht bekannt zu sein scheint) hätten entnehmen können, besteht hinsichtlich der retinalen Primärprozesse heute, zumindest was die Stäbchen anbetrifft, weitgehend Einigkeit, von der ich mich auch selber in keiner Weise auszunehmen brauche. Dies um so weniger, als meine Vorstellungen, die grade den Ausgangspunkt (und nicht, wie Glees es darstellt: das Fazit) der Versuche bilden, den retinalen Umsatz medikamentös zu steigern, denen von G. E. Müller (1896), Pütter (1918) und vor allem Hecht (seit 1919) ganz entsprechen, also nicht etwa, wie man nach Glees' Worten denken könnte, so etwas wie eine individuelle, von der der anderen abweichende „Ansicht" bilden. Was Glees also unter „bisher gültigen Ansichten über die Netzhautprozesse" eigentlich versteht, bleibt ebenso unklar, wie wenn er hinsichtlich ihrer medikamentösen Steigerung von „einwandfrei und übereinstimmend negativen Resultaten" spricht, die es (s. oben) ja in der Tat überhaupt nicht gibt[1]. Zutreffend ist vielmehr das grade Gegenteil.

Das gleiche gilt für die Ausführungen, die Glees über die Physiologie der Resorption, Speicherung und Verwertung von (fettlöslichen) Vitaminen macht, bei denen er sich auf die Lehrbücher von Lehnartz und Stepp-Kühnau-Schröder stützt. Die zahlreichen Arbeiten z. B. von Frazer (seit 1943) über den unterschiedlichen Weg von emulgiert bzw. nicht-emulgiert zugeführtem Vitamin im Organismus sind ihm dabei augenscheinlich gleichfalls unbekannt geblieben. Auch hier ist die Unterscheidung unverständlich, die er zwischen krankem und gesundem Organismus macht; während er bei dem ersteren eine stärkere Wirkung einer Emulsion verständlich zu finden scheint (warum sonst der Hinweis auf „pathologische" Fälle, bei denen aber auch nur eine Emulsion eine sichtbare Wirkung zu entfalten in der Lage war!?), ist sie es bei „Gesunden" nach ihm nicht.

Die klare Steigerung des retinalen Grundumsatzes durch Adaptinol/Helenien, die Cüppers und Wagner beschrieben haben und die doch sehr deutlich die von Glees gewünschte „objektive Bestätigung" seiner Wirkung und der Vorstellungen, die zu den Untersuchungsreihen führten, bringt, wird von ihm leider gleichfalls nicht erwähnt. Und seine

[1] Sollte Glees hier die von ihm zitierte, lediglich das Vitamin A und die Stäbchenadaptation berücksichtigende Veröffentlichung von Rose und Schmidt im Auge haben, so darf ich auf meine Stellungnahme zu ihr verweisen, die Glees zwar zitiert, jedoch sonst gleichfalls völlig übergeht. Die in den gleichen Rahmen fallenden Befunde von Holzlöhner, Kyrieleis usw. sind eben ihrer unzulänglichen Methodik wegen von ihren Verfassern selber gar nicht erst veröffentlicht worden (vgl. dazu Hamburger 1949).

Frage, ob wir Helenien überhaupt mit der Nahrung zu uns nehmen, ist mit dem Hinweis auf die Pflanzen, die dieses Carotinoid enthalten (z. B. Zechmeister; Karrer), ebenso geklärt wie die nach Mangelzuständen, die sein Ausfall mit sich bringen müßte, mit dem auf die nun schon vielen Fälle einer klaren Hemeralopie, die mittels des Adaptinols eindeutig zu beheben waren. Überdies wäre diese Frage dann für die übrigen Vorkommen von Lutein im Körper (Macula, Corpora lutea) ebenfalls zu stellen.

Literatur.

Bosold, H.: Hippokrates **1952**, 251. — Frazer, A. C.: J. of Physiol. **102**, 306 (1943). — Glees, M., K. H. Rochels u. W. Wüstenberg: Graefes Arch. **153**, 188 (1952). — Karrer, P.: Carotinoide. Basel 1947. — Studnitz: Klin. Mbl. Augenheilk. **120**, 632 (1952). — Zechmeister, K.: Carotinoide. Berlin 1934. — Alle weitere Literatur bei Studnitz, G. v.: Physiologie des Sehens. — Retinale Primärprozesse, 2. erw. u. neubearb. Aufl. Leipzig 1952.

Prof. Dr. G. v. Studnitz, Bad Schwartau, Berliner Str. 14.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 142—164 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. E. Engelking).

Untersuchungen über dehydrierende Fermentsysteme der Cornea.

I. Mitteilung.

Ergebnisse an der normalen Cornea.

(Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Hornhautstoffwechsels.)

Von

Wolfgang Jaeger.

Mit 3 Textabbildungen.

Im intermediären Stoffwechsel sind die dehydrierenden Fermentsysteme für die biologische Oxydation von fundamentaler Bedeutung. Sie entziehen den natürlichen Energielieferanten (Substraten) den Wasserstoff und bringen damit die ganze biologische Oxydation der Nahrungsstoffe ins Rollen. Über die dehydrierenden Fermentsysteme der Hornhaut ist bis jetzt noch wenig bekannt.

A. Überblick über die Literatur.

Der Hornhautstoffwechsel hat nach sporadischen älteren Einzeluntersuchungen erstmalig durch Kohra (1935) eine systematische Bearbeitung gefunden. Unter den verschiedensten experimentellen Bedingungen prüfte er mit der Warburgschen Technik die Sauerstoffaufnahme, die aerobe und anaerobe Glykolyse der Cornea.

Neue Fragen tauchten während des zweiten Weltkrieges im Zusammenhang mit den Kampfstoffverletzungen des Auges auf. Friedenwald und sein Mitarbeiterstab (1948) fanden, daß die toxische Wirkung von Lost und Stickstofflost auf die Cornea primär in einer Störung des Abbaus intermediärer Stoffwechselprodukte liegt. Die Untersuchungen Friedenwalds und seiner Schule enthalten auch eine Fülle experimenteller Ergebnisse über den Stoffwechsel der normalen Cornea. Neben die üblichen manometrischen Methoden trat jetzt noch der quantitative chemische Nachweis von Stoffwechselprodukten in der Cornea. Bekannte Mengen jeweils eines intermediären Stoffwechselproduktes injizierte man ins Parenchym der excidierten Cornea. Nach bestimmten Inkubationszeiten wurde quantitativ untersucht, wie viel der injizierten Substanz noch nachweisbar war.

In den letzten Jahren haben die praktischen Probleme der Hornhauttransplantation Stoffwechseluntersuchungen der Hornhaut angeregt (de Roetth 1950 und 1951). Man hoffte, die günstigste Form der Auf-

bewahrung und Lagerung des Transplantationsmaterials herausfinden zu können. So glaubte man, an der gemessenen Stoffwechselaktivität erkennen zu können, ob das Transplantat noch eine zur Verwendung ausreichende Vitalität besitze.

Die Untersuchungen galten in erster Linie dem Kohlenhydratstoffwechsel. Demgegenüber ist die Bearbeitung des Eiweiß- und Fettstoffwechsels der Cornea noch in den Anfängen. Vom Fettstoffwechsel weiß man (DE BERARDINIS 1951), daß sowohl Salze wie Ester der Fettsäuren abgebaut werden, und daß in der Cornea Fermente für die ω- und für die β-Oxydation vorhanden sind. Hinweise auf den Eiweißstoffwechsel finden sich in den Untersuchungen über Substratwirkung einzelner Aminosäuren sowie über den Gehalt der Cornea an Aminosäuren (SCHAEFFER 1951, DE BERARDINIS und BONAVOLONTA 1951).

Lediglich die Kohlenhydrate haben als wichtigste Energielieferanten bis jetzt eine so eingehende Untersuchung erfahren, daß die verschiedenen Stufen des Kohlenhydratabbaues in der Cornea in großen Zügen bekannt sind.

1. Physiologisch-chemische Grundlagen.

In jeder lebenden Zelle erfolgt die biologische Oxydation nicht durch direkte Vereinigung des molekularen Sauerstoffs mit den Molekülen der energieliefernden Nahrungsstoffe, sondern durch stufenweisen Abbau. Speziell für den Kohlenhydratabbau sind dabei drei Stadien zu unterscheiden:

a) Die sog. *Glykolyse*, d. h. die Aufspaltung von Monosacchariden unter Bildung von Brenztraubensäure bzw. Milchsäure (EMBDEN, MEYERHOF, WARBURG). Verbunden ist sie mit Phosphorylierung der Zucker, Aufspaltung der Hexosen in Triosephosphate, Dehydrierung und Dephosphorylierung. Die Glykolyse findet sowohl unter aeroben wie anaeroben Verhältnissen statt, ist indessen unter anaeroben Bedingungen gesteigert.

b) Der Abbau der Endprodukte des glykolytischen Zerfalls durch die Tätigkeit der *Dehydrasen* verläuft über den Citronensäurecyclus (KNOOP, MARTIUS und KREBS). Der Wasserstoff der energieliefernden Substrate wird dabei durch die verschiedenen Dehydrasen unter Oxydation der Substrate entbunden (Dehydrierung). Die meisten Dehydrasen arbeiten in der Weise, daß bei der Dehydrierung des Substrats der aktivierte Wasserstoff von den Co-Dehydrasen aufgenommen wird. Diese werden zu den entsprechenden Dihydro-Co-Dehydrasen hydriert. Bisher sind 2 Co-Dehydrasen bekannt, die Co-Dehydrase I (Diphosphopyridinnucleotid) und die Co-Dehydrase II (Triphosphopyridinnucleotid), und zwar arbeitet z. B. die Milchsäuredehydrase mit Co-Dehydrase I, die Isocitronensäuredehydrase mit Co-Dehydrase II.

Diese Dihydro-Co-Dehydrasen geben den Wasserstoff an die gelben Enzyme weiter. Als ein solches gelbes Enzym übernimmt im lebenden Organismus die Diaphorase den Wasserstoff von den Dihydro-Co-Dehydrasen und gibt ihn an die Cytochromreihe weiter. Entsprechend den Co-Dehydrasen I und II gibt es eine Diaphorase I und II.

Der Prozeß der Dehydrierung läuft nur in Gegenwart von Sauerstoff als Acceptor oder in Gegenwart von sonstigen Wasserstoffacceptoren (Methylenblau und andere Redoxfarbstoffe) ab.

Auch für die Übertragung des Wasserstoffs auf diese Wasserstoffacceptoren sind Co-Dehydrasen und gelbe Enzyme erforderlich. Lediglich die Bernsteinsäuredehydrase nimmt eine Sonderstellung ein. Sie benötigt weder eine Co-Dehydrase noch ein gelbes Enzym, um den Wasserstoff weiterzugeben.

c) Im letzten Stadium wird der aktivierte Wasserstoff mit dem durch die *Cytochrome und die Cytochromoxydase* aktivierten Sauerstoff zu Wasser vereinigt. WARBURG und KEILIN haben die Bedeutung der Eisenkatalyse für diesen Vorgang aufgezeigt. Man bezeichnet das Cytochrom-Cytochromoxydase-System deshalb auch als *Warburg-Keilin-System.*

Die Hintereinanderschaltung der Dehydrasen und gelben Enzyme einerseits und des Cytochrom-Cytochromoxydase-Systems andererseits bewirkt eine stufenweise Entbindung der Energie von der Reaktion $2\,H + O \rightarrow H_2O + 68$ Cal.

Diese einzelnen Stadien des Kohlenhydratabbaus sind in verschiedener Weise der Untersuchung zugänglich:

Die *Glykolyse* durch Nachweis der anaeroben Milchsäurebildung entweder direkt durch chemischen Nachweis oder manometrisch durch Messung der ausgetriebenen Kohlensäure.

Die *Dehydrasenaktivität* durch Verwendung von Wasserstoffacceptoren als Indicatorsubstanzen (z. B. Methylenblau oder Triphenyltetrazoliumchlorid).

Die *Cytochromoxydase* ebenfalls durch eine Indicatormethode. Cytochromoxydase oxydiert nämlich über die Cytochrome die Substanzen α-*Na*phthol und *Di*methyl-para-phenylendiamin zu Indophenolblau (Nadi-Reaktion).

Wasserstoffaktivierung und Sauerstoffaktivierung gemeinsam werden als *Gewebsatmung* durch Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs im Warburg-Apparat gemessen. Die manometrisch gemessene Menge des aufgenommenen Sauerstoffs ist ein Maß für die Endoxydation von Milchsäure und Brenztraubensäure.

2. Ergebnisse der Untersuchung von Glykolyse und Atmung der Hornhaut.

a) Die *anaerobe Glykolyse* der Cornea hat erstmalig KOHRA (1935 und 1936) *manometrisch* gemessen. Er stellte sie bei den Corneae aller Tierklassen fest (Ratten, Kaninchen, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen). Für die Kaninchencornea fand sie sich im Epithel, Parenchym und Endothel. Bei Vergleich der Inkubation in Ringerlösung, Serum oder Kammerwasser bestand kein Unterschied. ORZALESI (1939) wiederholte die Versuche für die Hornhaut des Menschen, des Kaninchens und der Ratte, desgleichen F. P. FISCHER (1940).

Die Messung der anaeroben Glykolyse durch direkte *chemische* Bestimmung der Milchsäure führten an der ganzen Hornhaut erstmalig HERRMANN, MOSES und FRIEDENWALD (1942) durch. Untersuchungen über den Anteil der einzelnen Schichten der Hornhaut wurden in späteren Veröffentlichungen derselben Autoren (1948) nachgeholt. Diese Ergebnisse wurden an Rindercorneae gewonnen.

Zuletzt hat DE ROETTH (1951) nochmals die anaerobe Glykolyse der Rindercornea sowohl *manometrisch* wie durch *direkte* Milchsäurebestimmung gemessen. Zugabe von Glucose brachte eine Vermehrung der Glykolyse.

Bei Messung der Glykolyse unter aeroben Bedingungen ist zu berücksichtigen, daß die gebildete Milchsäure unter aeroben Bedingungen weiter abgebaut wird. So besagt die gefundene Milchsäuremenge am Schluß einer aeroben Inkubation lediglich etwas über die Differenz der gebildeten und abgebauten Milchsäure. Die Untersuchungen der *aeroben Glykolyse* der Hornhaut ergaben, daß bei Zufuhr von Glucose zur excidierten Cornea, sei es durch intracorneale Injektion (HERRMANN 1948), sei es durch Zugabe zur Inkubationsflüssigkeit (LEINFELDER 1948), ein Überschuß von Milchsäure entsteht.

b) Ein *Sauerstoffverbrauch* wurde zuerst für das *Endothel* der Cornea von F. P. Fischer (1930) gemessen. Das *Epithel* hielt Fischer damals noch für inaktiv, korrigierte sich jedoch 1940, nachdem Kohra und auch Orzalesi eine starke Sauerstoffaufnahme des Epithels eindeutig nachgewiesen hatten. Herrmann, Moses und Friedenwald (1942) brachten einige experimentelle Daten für die Anwesenheit von Dehydrasen und Cytochrom-Cytochromoxydase-System bei. Die Gegenwart eines Cytochrom-Cytochromoxydase-Systems wurde einwandfrei von Robbie, Leinfelder und Duane (1947) nochmals durch Messungen an cyanidvergifteten Corneae bewiesen.

Die Werte für die Sauerstoffaufnahme des isolierten *Stromas* wechseln je nach Species der untersuchten Tiere. Stets sind sie sehr niedrig, scheinen aber bei Kaninchen und Ratten höher zu liegen (Kohra 1935, Lee und Hart 1944, Robbie, Leinfelder und Duane 1947, Duane 1949) als bei Rinderaugen (Herrmann u. a. 1948). Während die bisherigen Untersuchungen alle in Suspensionsflüssigkeiten durchgeführt wurden, hat de Roetth (1950) die Cornea von Rindern, Kaninchen und Katzen auch ohne Flüssigkeit im Warburg-Apparat atmen lassen. Er hat dabei keinen Unterschied zur Sauerstoffaufnahme in Suspensionsflüssigkeiten gefunden.

c) Somit liegen über Atmung und Glykolyse der Cornea eine ganze Reihe von Arbeiten vor. Demgegenüber haben die *Indicatormethoden* bei der Untersuchung des Hornhautstoffwechsels bisher nur wenig Verwendung gefunden.

Die *Nadi-Reaktion* (vgl. Zusammenstellung bei Süllmann 1951) fand Schall (1925) am Epithel und Endothel positiv, am Parenchym in embryonalen und früheren Lebensstadien positiv, später negativ. Schmelzer (1925) fand ebenfalls das Epithel positiv, das Parenchym negativ, das Endothel dagegen beim Schwein auch negativ. Wiederholt wurden die Untersuchungen von Rauh (1934) an Rattencorneae.

Über Indicatoruntersuchungen der *Dehydrasen* existieren nur zwei kurze Mitteilungen. Beide Arbeiten haben sich die Reduktion der Tetrazoliumsalze zu farbigen Formazanen (Kuhn und Jerchel 1941) zunutze gemacht. de Berardinis (1951) hat eine Methode von Rutenberg und Seligmann (1950) auf die Cornea übertragen und aus der Reduktion des Tetrazoliumsalzes BT in Anwesenheit von Succinat auf die Gegenwart von Succinodehydrase geschlossen. 1952 haben Köhler, Münich und Scharf die Cornea als Testobjekt zur Untersuchung antirheumatischer Substanzen benutzt, wobei sie ein anderes Tetrazoliumsalz (TTC) auf trepanierte Corneastückchen einwirken ließen und Rotfärbung durch Formazanbildung beobachteten. Eine genauere Differenzierung der in der Hornhaut dabei beteiligten Reduktionsvorgänge ist bisher jedoch noch nicht erfolgt.

3. Zusammenfassende Betrachtung über den Mechanismus des Kohlenhydratabbaus in der Hornhaut.

Die bisherigen Arbeiten — insbesondere die Untersuchungen der Friedenwaldschen Schule — liefern folgendes Bild vom Kohlenhydratstoffwechsel in der Hornhaut:

Die physiologische *Kohlenhydratzufuhr* zur Cornea erfolgt in Form von Glucose auf dem Weg über die Limbuscapillaren, aus der Tränenflüssigkeit und in geringem Umfang wahrscheinlich auch aus dem Kammerwasser. Aus dieser Glucose baut sich die Cornea einen Vorrat von Glykogen auf. Der Glykogengehalt des Epithels entspricht mit 1—1,5 mg pro Cornea etwa dem der Muskulatur. (Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die Rindercornea, über die nach den Untersuchungen von Herrmann u. a. die genauesten Werte vorliegen.)

Die Glucose wird andererseits unter Energielieferung zu Milchsäure abgebaut. Die Cornea weist deshalb einen Gehalt von Milchsäure auf. Mit 200 mg-% ist der Milchsäuregehalt des Epithels etwa 5mal so groß wie im Blut bei Muskelruhe. Unter normalen Verhältnissen bleiben Glykogenvorrat und Milchsäuregehalt in gleicher Höhe erhalten. Der ständige Glucosezustrom deckt den normalen Energiebedarf. Excidiert man nun die Cornea und inkubiert sie bei Körpertemperatur, so wird zunächst die noch vorhandene endogene Glucose abgebaut. Nach 2 Std spätestens ist diese Glucose aufgebraucht. Gleichzeitig werden schon die Vorräte an Glykogen und Lactat in Angriff genommen. Die letzten Reste des endogenen Lactats verschwinden nach 10—20 Std. Trotzdem erleidet aber, wie alle Untersuchungen übereinstimmend zeigen, die Sauerstoffaufnahme in den ersten 24 Std noch kein merkliches Absinken. Daraus ist zu schließen, daß nach Versiegen der Kohlenhydratreserven Substrate aus anderen Quellen für die Endoxydation beigebracht werden. Da sich in der ersten Zeit noch keine Zeichen von Eiweißabbau bemerkbar machen, dienen als Energielieferanten wohl in erster Linie die Fettsäuren. Genauere Untersuchungen darüber fehlen bis jetzt.

Wie verteilen sich nun die einzelnen Abbauprozesse auf die *verschiedenen Schichten der Hornhaut?* Epithel und Endothel zeigen lebhaften Sauerstoffverbrauch. Das Parenchym nimmt — je nach Tierart — entweder überhaupt keinen oder nur eine sehr kleine Menge Sauerstoff auf. Untersucht man dagegen den Glucoseabbau bis zur Milchsäure, so findet sich in allen Schichten der Hornhaut glykolytische Aktivität. Epithel und Endothel enthalten demnach die ganze Serie von Fermenten und Co-Fermenten, die zum vollständigen Abbau der Glucose bis zu Wasser und Kohlensäure erforderlich sind. Im Stroma jedoch macht der Abbau bei der Milchsäure halt. Das Stroma allein ist nicht in der Lage, Milchsäure weiter zu verwenden. In der intakten Cornea wird diese Milchsäure an das Epithel abgegeben und liefert normalerweise etwa $^1/_4$ des zur Endoxydation im Epithel verfügbaren Lactats. Milchsäure reichert sich im Stroma lediglich dann an, wenn das Epithel überhaupt fehlt oder durch Giftwirkung selbst nicht mehr in der Lage ist, Lactat zu verwerten.

Die Endoxydation im Epithel steuert umgekehrt wieder das Ausmaß der glykolytischen Vorgänge im Stroma. Entfernung des Epithels bedeutet Steigerung des Glucoseabbaus im Stroma. Die Menge der abgebauten Glucose im Stroma allein entspricht dann der Menge, die sonst von der gesamten Cornea abgebaut wird.

Nach mehreren Stunden verliert jedoch das isolierte Stroma seine Fähigkeit der Glykolyse. Zwar wird zunächst noch Glucose weiter verbraucht, es erscheint jedoch nur die Hälfte der abgebauten Glucose als Milchsäure. Der Fehlbetrag läßt sich in den Triosephosphaten wieder finden. Eine Untersuchung der Phosphate zeigt, daß der zur Phosphorylierung benötigte Phosphor bei Abwesenheit des Epithels an den Triosephosphaten hängenbleibt. Die Transphosphorylierung auf die Adenosindiphosphorsäure und die erneute Phosphorylierung der Glucose ist dem Stroma allein offensichtlich nicht zureichend möglich.

Aus den bisherigen Untersuchungen über den Kohlenhydratstoffwechsel der Cornea haben wir eine verhältnismäßig eingehende Kenntnis vom Abbau des Glykogens bis zur Milchsäure. Wir wissen weiter, daß Milchsäure verbraucht wird, und daß dazu Sauerstoff nötig ist. Die Aktivierung des Sauerstoffs erfolgt wie üblich durch das Warburg-Keilin-System. Dagegen ist über die Abbaustufen zwischen Milchsäure und Cytochrom noch nichts bekannt. Untersuchungen über die Dehydrasensysteme der Cornea liegen bis jetzt noch nicht vor.

So besteht an dieser Stelle eine Lücke in unserer Kenntnis vom Hornhautstoffwechsel. Dies ist aus zwei Gründen um so fühlbarer: Einmal wurde seit den Arbeiten von Knoop, Martius und Krebs der Citronensäurecyclus als entscheidend wichtiger Weg der Endoxydation erkannt. Und zweitens hat Fleckenstein in zahlreichen Untersuchungen darauf hingewiesen, daß schmerz- und entzündungserregende Stoffe in erster Linie die Dehydrasen des Gewebes schädigen.

Die vorliegende Arbeit soll deshalb in ihrer ersten Mitteilung durch systematische Untersuchungen der dehydrierenden Fermentsysteme der Cornea zunächst unsere Kenntnis des normalen Hornhautstoffwechsels erweitern. Insbesondere soll festgestellt werden, ob auch in der Cornea der Weg des Citronensäurecyclus für die Endoxydation eingeschlagen wird. In einer zweiten Mitteilung wird dann die Einwirkung verschiedener toxischer Substanzen auf die Dehydrasen der Cornea geprüft. Die Bedeutung der dehydrierenden Fermentsysteme für die Pathologie der Cornea wird daraus ersichtlich. In der dritten Mitteilung werden wir über Einwirkung therapeutisch am Auge verwendeter Medikamente auf die dehydrierenden Fermentsysteme der Cornea berichten.

B. Methodik.

I. Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) als Indicatorsubstanz zur Untersuchung der Gewebedehydrasen.

Der fermentativ aktivierte Wasserstoff wird zur Untersuchung der Gewebedehydrasen von besonderen Wasserstoffacceptoren abgefangen, anstatt über die Cytochrom-Reihe dem Sauerstoff zugeleitet zu werden. Das Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC), das seit Kuhn und Jerchel (1941) als Wasserstoffacceptor in der Biologie Anwendung findet, hat gegenüber früher verwendeten Wasserstoffacceptoren (z. B. Methylenblau) große Vorteile. (Zusammenstellung der zahlreichen Arbeiten über Dehydrasen und andere reduzierende Substanzen mit Hilfe von TTC z. B. bei Doerr 1950.)

TTC wird bei Wasserstoffaufnahme zum leuchtend roten Triphenylformazan reduziert. Das fettlösliche Formazan ist im Gegensatz zum TTC nicht wasserlöslich. Es reichert sich in den Lipoiden des Gewebes an oder kristallisiert aus. Zur quantitativen Bestimmung kann das gebildete rote Formazan z. B. mit Methylalkohol aus dem Gewebe wieder extrahiert und am Stufenphotometer gemessen werden (Fleckenstein 1950). Bedenkt man, daß ein Molekül farblosen TTC zur Bildung von einem Molekül roten Formazans zwei Atome Wasserstoff benötigt, so läßt sich aus der Menge des gebildeten Formazans die Menge des übertragenen Wasserstoffs bestimmen. Das gebildete Formazan ist gegen Luftsauerstoff beständig und wird nicht wieder rückoxydiert. Trotzdem muß die Einwirkung von TTC unter anaeroben Verhältnissen erfolgen

(Kuhn, Pfleiderer und Schulz 1952). Es hat sich nämlich gezeigt, daß unter aeroben Verhältnissen der Sauerstoff mit TTC in Konkurrenz tritt und weniger Formazan gebildet wird als unter anaeroben Bedingungen.

Die Reduktion von TTC ist nur bei annähernd neutraler Reaktion ein Maß für die Aktivität der Gewebedehydrasen. Aus diesem Grunde muß bei allen Untersuchungen mit TTC gepuffert bei annähernd neutraler Reaktion gearbeitet werden. Die Ergebnisse älterer Arbeiten, bei denen die Einwirkung von TTC im nicht zusätzlich gepufferten System erfolgte (Hölscher 1950, Köhler, Münich und Scharf 1952) sind deshalb nur mit Zurückhaltung verwertbar.

Grundsätzlich sind verschiedene *Arbeitsmethoden* bei der Untersuchung der Gewebedehydrasen mit TTC möglich.

a) Man kann versuchen, die *Untersuchungsobjekte im TTC weiter am Leben zu erhalten*. Dies ist gelungen bei kleinen Meerestieren (Bielig und Querner 1949), Bakterien (Möller 1944, Bielig, Kausche und Haardick 1949), isolierten Tumorzellen (Hölscher 1950, Schmitz 1950) und Spermien (Mattson, Jensen und Dutcher 1947). Die TTC-Reduktion läßt sich hier wirklich intravital studieren.

b) Bei größeren Organismen hat man sich bemüht, das *TTC intravital einem in situ belassenen Organ zuzuführen*. Doerr (1952) hat an der Niere und am Pankreas diese Methode angewendet, Becker und Quadbeck (1950) am Zentralnervensystem.

c) Meist wird so vorgegangen, daß *excidierte Gewebsteile oder Gewebsschnitte in eine wäßrige Lösung von TTC eingelegt* und für eine bestimmte Zeit inkubiert werden (Shelton und Schneider 1952 u. a.).

d) Schließlich kann man noch analog zu der Methylenblaumethode verfahren, *das Gewebe homogenisieren*, auswaschen und durch Zugabe von Substraten die spezifischen Dehydrasen untersuchen (Fleckenstein 1950 und 1951).

Die *Cornea* eignet sich für die Untersuchung mit TTC besonders gut: Von der Hornhauttransplantation her ist bekannt, daß die Cornea eine erstaunlich *lange Zeit überleben kann*. Noch nach Tagen finden sich am enucleierten Auge Epithelregenerationsvorgänge. Puckovskaja (1940) hat dieses eigenartige Phänomen erstmalig untersucht. Friedenwald und Buschke (1944) haben es zur Testung verschiedener Substanzen in ihrer Wirkung auf die Epithelregeneration verwendet. Die Hornhaut stellt demnach in höherem Maße als sonst excidierte Gewebestücke wirklich ein überlebendes Organ dar. Wird die frisch excidierte Hornhaut in TTC eingelegt, so prüfen wir die fermentativen Prozesse unter supravitalen Bedingungen, die ganz besonders günstig sind.

Weiterhin kann auf die Zellen der excidierten Cornea *leicht von außen eingewirkt* werden. Die Eindringtiefe des TTC beträgt nach Vitalversuchen am Zentralnervensystem (Becker und Quadbeck 1950) 0,5 bis 2 mm. Wird die Cornea also in TTC eingelegt, so ist bei der Dicke der Cornea zu erwarten, daß auf jeden Fall die stoffwechselaktiven Schichten des Epithels und Endothels und bei längerer Inkubation auch das Parenchym dem TTC zugänglich sind, ohne daß eine Zerstörung des

Zellzusammenhangs notwendig ist. Die Cornea hat als ganzes Organ wesentliche Vorteile gegenüber histologischen Schnittpräparaten, bei denen die Menge an gebildetem Formazan oft zu klein ist (Becker 1949, Becker und Rauschke 1951).

Sollen außerdem die *verschiedenen Zellschichten* der Cornea einzeln untersucht werden, so lassen auch diese sich mit verhältnismäßig geringer Traumatisation des Gewebes voneinander trennen. Dann stehen — ebenfalls überlebende — homogene Zellarten zur Verfügung.

Schließlich reicht die *endogene Reserve von Stoffwechselprodukten* in der Hornhaut aus, um den Stoffwechsel zunächst noch in voller Höhe in der excidierten Hornhaut aufrechtzuerhalten.

Die Cornea bietet demnach der Untersuchung mit TTC einzigartig günstige Bedingungen. Die verschiedenen Möglichkeiten suchten wir durch die nachstehend beschriebenen Versuchsanordnungen auszuschöpfen.

II. Versuchsanordnung.

Unter anaeroben Bedingungen ließen wir TTC bei konstantem p_H und konstanter Temperatur im Thermostaten auf das Corneagewebe einwirken. Nach Abschluß dieser Inkubation wurde das gebildete rote Formazan mit Methylalkohol ausgeschüttelt und am Stufenphotometer quantitativ bestimmt.

1. Reagentien.

a) Pufferlösungen: Phosphatpuffer aus primärem und sekundärem Na-Phosphat (Fleckenstein und Berg 1951). Veronalnatrium-HCl-Puffer nach Michaelis. (Hinsberg-Lang 1951, S. 88.)

b) Indicator: Frisch bereitete 2,5%ige Lösung von reinem neutralem TTC[1] (erhalten aus Tetrazol durch Umkristallisieren), in Puffer bei p_H 7,2. In einzelnen Versuchen verwendeten wir TTC auch in 5%iger und in 0,5%iger Lösung.

c) Substrate: Mercks Reagentien: Glucose, Na-Citrat, Brenztraubensäure und Bernsteinsäure. BASF Ludwigshafen: Milchsäure 60%. Die Substrate wurden zu 1,0 mol in Puffer bei p_H 7,2 aufgelöst. Die Säuren waren zuvor mit n/10 NaOH neutralisiert worden, Brenztraubensäure mit $NaHCO_3$ oder mit n/10 NaOH.

2. Arbeitsgang.

Die Versuche führten wir in modifizierten Thunbergröhrchen durch (große Reagenzgläser, verschlossen durch Gummistöpsel mit doppelter Bohrung. Beide Bohrungen sind mit weichen, dicht abschließenden Gummischläuchen versehen, die die Röhrchen untereinander verbinden und einen Druckausgleich bei Erwärmung der Röhrchen im Thermostaten gewährleisten). Zur Erreichung einer anaeroben Versuchsanordnung wurden die Röhrchen mit Stickstoff durchströmt. Alle Glasgeräte des Versuchs und alle Instrumente zur Präparation der Corneae wurden vor Beginn des Versuchs steril gemacht.

[1] Das Präparat stellte uns freundlicherweise Prof. Jerchel, Max Planck-Institut für Med. Forschung, Heidelberg, zur Verfügung.

In jedes Röhrchen *pipettierte* man: 0,5 cm³ TTC-Lösung (Endkonzentration 0,5%, in einzelnen Versuchen 1% und 0,1%). 0,5 cm³ Substrat (Endkonzentration 0,2 mol) bzw. Puffer (bei den Ansätzen ohne Substrat). Dann wurde mit Puffer aufgefüllt auf 2,5 cm³.

Die Röhrchen wurden kühlgestellt, nach *Zugabe des zu untersuchenden Hornhautgewebes* verschlossen, mit Stickstoff 5 min durchströmt und luftdicht abgeschlossen. Daraufhin erfolgte die Inkubation im Thermostaten bei 30° C oder 37° C in einer abgedunkelten Kammer für 1 oder 2 Std, je nach Versuchsmaterial. Während dieser Zeit wurden die Röhrchen in regelmäßigen Abständen vorsichtig geschüttelt.

Nach Abschluß der Inkubation kam der Inhalt eines Röhrchens zu jeweils 22,5 cm³ Methylalkohol. So konnte das im Hornhautgewebe entstandene *Formazan ausgeschüttelt* werden. Nach völliger Extraktion des Formazans wurde die überstehende Flüssigkeit 20 min zentrifugiert und am Stufenphotometer mit Filter S 53 und einer Schichtdicke von 3 cm gegen die ebenfalls zentrifugierte Vergleichsflüssigkeit (9 Teile Methylalkohol + 1 Teil Puffer) photometriert. Aus einer mit Triphenylformazan angelegten Eichkurve konnte die Menge gebildeten Formazans berechnet werden. In dieser Weise stand eine quantitative Methode zur Messung der Dehydrasenaktivität zur Verfügung.

III. Versuchsmaterial.

Als Versuchsmaterial dienten Rinderaugen. Die Augen wurden im Schlachthof den frisch geschlachteten Tieren enucleiert, in steriler physiologischer NaCl-Lösung kühl aufbewahrt und am Ende des Schlachttermins sofort in den Versuch genommen. Bis dahin war seit dem Tod der Tiere eine Zeit von etwa 2—4 Std vergangen. Vor der Präparation des Corneagewebes wurde jedes einzelne Auge nochmals mit steriler NaCl-Lösung sorgfältig abgespült. Nur unverletzte Augen mit vollkommen klarer Hornhaut wurden verwendet. In unseren Versuchen haben wir insgesamt über 10000 Corneae mit TTC untersucht.

1. Versuche mit der ganzen excidierten überlebenden Cornea.

Die Hornhaut wurde so schonend wie möglich nahe am Limbus abgetrennt und mit einer Rasierklinge halbiert. In jedes Versuchsrohr kam je eine Cornea. Die verschiedene Größe der Corneae wurde insofern berücksichtigt, als jede einzelne Cornea nach dem Versuch auf Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen wurde. Die am Stufenphotometer ermittelten Formazanwerte ließen sich dann nachträglich auf gleiches Trockengewicht korrigieren — ein Verfahren, wie es Robbie, Leinfelder und Duane (1947) bei ihren Untersuchungen über Sauerstoffaufnahme der Cornea verwendet hatten.

2. Versuche mit den isolierten Schichten der Cornea.

Das *Epithel* wurde mit einem Scarificator abgeschabt. Hatte man genügend Material gewonnen, so wurden in die einzelnen Röhrchen jeweils gleiche Portionen von 100 mg abgewogen und gleichmäßig in der Flüssigkeit verteilt. *Stroma* und *Endothel* konnten nach dieser Abrasio des Epithels genau so gewonnen werden, wie zuvor für die ganze Cornea beschrieben. Nach der Excision wurden entweder beide gemeinsam untersucht oder auch noch das Endothel abradiert und so nur das *Parenchym allein* in den Versuch genommen.

3. Versuche mit dem isolierten, homogenisierten und ausgewaschenen Cornealepithel.

Die vorangehend beschriebenen Methoden an der ganzen überlebenden Cornea und an den isolierten Schichten belassen dem Material seine gewebseigenen Substrate. Die zugesetzten Substrate konnten deshalb im günstigsten Falle eine vermehrte Formazanbildung erzielen, nie war jedoch mit einer solchen Methode der sichere Nachweis einer spezifischen Dehydrase möglich. Der Versuch, das abgeschabte, nicht homogenisierte Epithel der Cornea auszuwaschen, führte auch bei wiederholtem Waschen nicht zum Ziel. Die substratfreien Kontrollen behielten ihre Fähigkeit zur Formazanbildung trotz des Auswaschens. Aus diesem Grunde mußte eine Methode angewendet werden, mit der es möglich war, die *Zellgrenzen aufzuschließen und die zelleigenen Substrate auszuwaschen*, ohne jedoch die Fermente zu zerstören.

Für die Hornhaut war eine solche Methode am Epithel durchführbar. Das Epithel wurde mit dem Scarificator abgeschabt und in einem Porzellanmörser mit leichtem Druck zerrieben. Die Dauer der Homogenisierung richtete sich nach der Menge des Epithels. In unseren Versuchen haben wir das optimale Maß von Homogenisierung empirisch herausgefunden. Sie hat zum Ziel, daß das nicht mit Substrat versetzte Homogenisat kein TTC mehr reduziert, während die Ansätze unter Zugabe von Substraten Formazan bilden.

Das in dieser Weise homogenisierte Epithel wurde mit 40 cm^3 physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt und in ein Zentrifugenröhrchen umgegossen. Hier wurde es 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert, danach die überstehende Flüssigkeit mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Der als Rückstand erhaltene Gewebebrei wurde in Portionen zu je 100 mg auf die Röhrchen verteilt.

C. Ergebnisse an der normalen Cornea.

Die mitgeteilten Ergebnisse sind an Rindercorneae gewonnen. Weitgehende Rückschlüsse auf die menschliche Hornhaut sind jedoch möglich, da sowohl Aufbau wie Zusammensetzung der Corneae in allen wesentlichen Punkten übereinstimmen. Auch sind alle früheren biochemischen Untersuchungen über Hornhautstoffwechsel in erster Linie an Rinderaugen durchgeführt und dann auf die menschliche Hornhaut übertragen worden.

I. Differenzierung einzelner Dehydrasen durch Substratwirkungen.

1. Überlebende Hornhaut.

Bietet man der *frischen* überlebenden Hornhaut in der Suspensionsflüssigkeit ein wasserstoff- und energielieferndes Substrat an, so sind für dieses Substrat verschiedene Schicksale denkbar: Kommt das zugegebene Substrat im natürlichen intermediären Stoffwechsel der Cornea nicht vor und sind gar keine Fermente für seinen Abbau vorhanden, so wird es auch keinen Wasserstoff abgeben. Handelt es sich bei dem zugegebenen Substrat dagegen um ein Glied des physiologischen Abbauprozesses, so besteht die Möglichkeit einer Verwertung und somit einer Steigerung der Formazanbildung. Voraussetzung ist allerdings, daß die Leistungsfähigkeit des für dieses Substrat spezifischen Fermentes durch

das Angebot gewebseigener Substrate noch nicht vollkommen ausgenützt ist. Liegt dagegen das zugesetzte Substrat in der überlebenden Cornea schon im Überschuß vor, so wird keine gesteigerte Formazanbildung einsetzen.

Ergebnisse an der überlebenden Cornea für die einzelnen Substrate (Tabelle 1): *Lactat* und *Succinat* brachten in keinem Falle eine gesteigerte Formazanbildung. *Pyruvat* wirkte stets hemmend. Eine geringe Steigerung brachte *Citrat*. Eine regelmäßige und deutlich vermehrte Formazanbildung bewirkte dagegen *Glucose*.

Tabelle 1. *TTC-Reduktion durch Dehydrasen der ganzen überlebenden Cornea bei verschiedenen TTC-Konzentrationen, Temperaturen und Inkubationszeiten* (γ-Triphenylformazan je 100 mg Trockengewicht Cornea.)

Ohne Substrat	Glucose	Lactat	Pyruvat	Citrat	Succinat
a) TTC 0,1 %, Temperatur 30°, Inkubation 2 Std					
201	256	215	136	243	197
b) TTC 0,5 %, Temperatur 30°, Inkubation 2 Std					
692	860	610	223	730	680
c) TTC 0,1 %, Temperatur 37°, Inkubation 2 Std					
425	622	432	hemmt	543	435
d) TTC 0,5 %, Temperatur 37°, Inkubation 1 Std					
570	825	561	462	621	600
e) TTC 1 %, Temperatur 37°, Inkubation $^1/_2$ Std					
304	351	280	hemmt	307	298

Versuchsbedingungen: Substrate 0,2 mol. Mittelwerte aus je 8—12 Versuchen.

Besprechung der Ergebnisse. Wird ein Substrat von der überlebenden Cornea nicht verwertet, so ist daraus von vornherein noch keine Entscheidung möglich, ob es im natürlichen intermediären Stoffwechsel der Cornea vorkommt oder nicht. Analog zu unseren Versuchen ist z. B. bekannt, daß Zugabe von *Lactat* auch den Sauerstoffverbrauch der frischen überlebenden Cornea nicht steigert (HERRMANN und HICKMANN 1948). Denn Lactat ist nach den direkten chemischen Bestimmungen sowohl im Stroma wie im Epithel in so reichem Maße vorhanden, daß ein zusätzliches Angebot von außen nichts am Umfang der weiteren Oxydation ändern kann.

Nach dem bekannten Schema des Citronensäurecyclus muß Milchsäure zur Aufnahme in den Cyclus der Endoxydation erst zu *Brenztraubensäure* dehydriert werden. Diese Dehydrierung fällt anscheinend bei reichlichem Angebot von Brenztraubensäure weg. Der dadurch in geringerem Umfange anfallende Wasserstoff würde erklären, warum Pyruvat in der überlebenden Cornea hemmend auf die Formazanbildung einwirkt. Pyruvat kommt — im Gegensatz zum Lactat — nicht in nennenswerten Mengen in der Cornea vor. Injiziert man Pyruvat in die Cornea (HERRMANN und HICKMANN 1948), so kann man schon nach kurzer Inkubationszeit die Hälfte der zugeführten Menge als Milchsäure

wiederfinden. Es scheint also Brenztraubensäure unter Wasserstoffaufnahme in Milchsäure überzugehen, so daß die Brenztraubensäure eventuell sogar als Wasserstoffacceptor mit dem TTC in Konkurrenz tritt.

Citronensäure wurde schon von Krause und Stack (1939) in der Cornea nachgewiesen. Bei Angebot von reichlichem Überschuß an Citrat scheint ein etwas vermehrter Abbau von Citronensäure in der Hornhaut möglich zu sein.

Die gesteigerte Formazanbildung nach *Glucose*zugabe beruht auf vermehrt anfallendem aktiviertem Wasserstoff, der vermutlich auf der Strecke zwischen Glucose und Milchsäure frei wird. Denn ein vermehrter Abbau von Milchsäure ist, wie wir sahen, unmöglich.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn die *Cornea* durch vorhergehende Inkubation bei 37° C *an gewebseigenen Substraten verarmt* wird. Im Vergleich zur frischen Cornea bildet diese an Substraten verarmte Cornea weniger Formazan. Jedoch wirken in diesem Falle außer zugefügter Glucose und Citronensäure auch noch Milchsäure und Bernsteinsäure als Substrat für die Bildung von Wasserstoff, nicht dagegen auch hier die Brenztraubensäure. Man hat diese Methode der Verarmung an gewebseigenen Substraten erprobt, um aus dem nachher zugegebenen Substrat Rückschlüsse auf die Anwesenheit der jeweiligen Dehydrasen ziehen zu können. An der Hornhaut war diese Methode nicht befriedigend. Einmal besteht die Gefahr bakterieller Verunreinigung bei langen Inkubationen, und zweitens hat die Cornea die Eigenschaft, bei Erschöpfung der Kohlenhydratbestände andere Substanzen (wie Fette und Eiweiß) abzubauen. Dadurch entstehen von neuem unübersichtliche Verhältnisse, die einen Rückschluß auf den Gehalt an spezifischen Dehydrasen schwierig machen.

Wir haben in diesem Zusammenhang geprüft, ob außer den Dehydrasen des Kohlenhydratstoffwechsels an der Formazanbildung der überlebenden Cornea auch noch *andere Dehydrasen* beteiligt sind. So werden z. B. *Aminosäuren* durch die Wirkung spezifischer Aminosäuredehydrasen abgebaut.

Orientierend untersuchten wir die Wirkung von Aminosäuren auf die TTC-Reduktion an der Cornea. Dabei fanden wir für Methionin, Prolin, Leucin und Serin geringe Steigerung der Formazanbildung, ohne daraus jedoch irgendwelche Schlüsse ziehen zu wollen. (Vgl. die besonderen Schwierigkeiten der Beurteilung von Aminosäurewirkungen in Dehydraseversuchen bei Forbes und Sevag 1951.)

Die Rolle der Aminosäuren im Stoffwechsel der Hornhaut hat seit einer Beobachtung von Schaeffer (1950) besonderes Interesse gefunden. Schaeffer stellte fest, daß die Anwendung einer Mischung von Cystin, Prolin, Asparagin und Glutamin die *Epithelregeneration* beschleunigt. de Berardinis und Bonavolonta (1951) haben daraufhin auch am Warburg-Gerät eine (allerdings sehr bescheidene) Steigerung der Sauerstoffaufnahme durch Aminosäuren gefunden.

2. Einzelne Schichten der Hornhaut.

Werden dem abradierten *Epithel* der frischen Cornea die erwähnten Substrate angeboten, so verhalten sich Lactat, Succinat und Pyruvat ebenso wie bei der ganzen Cornea. *Lactat* und *Succinat* bringen keine Vermehrung der Formazanbildung, *Pyruvat* eine verminderte Formazanbildung (Tabelle 2). Im Gegensatz zur ganzen Cornea bewirkt am isolierten Epithel auch Glucose keine vermehrte Formazanbildung. Dies läßt darauf schließen, daß am abradierten Epithel unter Verwendung der gewebseigenen Glykogenreserven auch ohne Glucosezusatz schon ein erhöhter Glucoseabbau eingesetzt hat. Lediglich für *Citrat* findet sich eine gesteigerte Formazanbildung, und zwar deutlich stärker als bei der ganzen Cornea. Dies weist darauf hin, daß durch die Abrasio im Epithel das Angebot von endogenem Citrat geringer wird. Die Leistung des Fermentes wird durch das aus dem Milchsäureabbau anfallende Citrat nicht mehr voll ausgenutzt.

Tabelle 2. *TTC-Reduktion durch Dehydrasen des isolierten Cornealepithels.*

Ohne Substrat	Glucose	Lactat	Pyruvat	Citrat	Succinat
147	142	139	98	233	158

γ Triphenylformazan je 100 mg Epithel (Feuchtgewicht).

Versuchsbedingungen: TTC 0,1%. Substrate 0,2 mol. Temperatur 30°. Inkubation 2 Std. Mittelwerte aus je 8 Versuchen.

Stroma mit Endothel gibt ohne Substrate nur sehr kleine Formazanwerte. Nur bei Verwendung von TTC 1% und einer Inkubationszeit von 3 Std erreichte die Formazanbildung meßbare Werte. Als Substrat brachten Lactat und Succinat vermehrte Formazanbildung. Ein Effekt von Glucose und Citrat war nicht nachweisbar (Tabelle 3).

Tabelle 3. *TTC-Reduktion durch Dehydrasen im Stroma mit Endothel und im Stroma allein.*

	Stroma + Endothel	Stroma allein
Ohne Substrat.	19	Spuren
Glucose	17	Spuren (+)
Lactat	37	28
Pyruvat. . . .	Spuren	Spuren
Citrat.	15	Spuren (+)
Succinat . . .	38	32

γ Tryphenylformazan je 100 mg Trockengewicht.

Versuchsbedingungen: TTC 1%, Substrate 0,2 mol, Temperatur 37°, Inkubation 3 Std.! Mittelwerte aus je 4 Versuchen.

Anmerkung. Die ganze überlebende Cornea ergibt bei TTC 1%, Temperatur 37° schon nach $^1/_2$ Std.: 304 γ-Triphenylformazan je 100 mg Trockengewicht.

Stroma allein brachte ohne Substrat nur Spuren von Rotfärbung. An Substraten wurde in geringem Umfang Lactat und Succinat verwertet, die übrigen brachten keine Veränderung der Formazanbildung (Tabelle 3).

3. Homogenisiertes ausgewaschenes Cornealepithel.

Die bisher beschriebenen Versuche bedurften der Ergänzung durch Untersuchungen am homogenisierten ausgewaschenen Gewebe. Erst wenn erreicht wurde, daß die substratfreie Kontrolle keine Reduktion des TTC mehr bewirkt, dagegen bei Substratzusatz eine Formazanbildung erfolgt, ließ sich eine spezifische Dehydrase sicher nachweisen.

Tatsächlich war mit allen unseren Substraten: Glucose, Lactat, Pyruvat, Citrat und Succinat eine Formazanbildung am homogenisierten ausgewaschenen Cornealepithel möglich (Tabelle 4).

Am leichtesten war der Nachweis der *Bernsteinsäure*dehydrase. Wie allgemein bekannt, ist die Bernsteinsäuredehydrase auch im Muskelbrei am einfachsten zu untersuchen. Sie ist gegenüber Homogenisieren und Auswaschen widerstandsfähiger als die anderen Dehydrasen (Marquette und Schweigert 1950). Aus diesem Grunde liegt der Wert für Succinat stets am höchsten.

Tabelle 4. *TTC-Reduktion durch Dehydrasen im homogenisierten ausgewaschenen Cornealepithel.*

Ohne Substrat	Glucose	Lactat	Pyruvat	Citrat	Succinat
0	96	78	20	115	237

γ Triphenylformazan je 100 mg homogenisiertes Epithel (Feuchtgewicht).

Versuchsbedingungen: TTC 0,5%, Substrate 0,2 mol, Temperatur 37°, Inkubation 2 Std. Mittelwerte aus je 8 Versuchen.

Die Gegenwart von *Milchsäure*dehydrase wurde in den bisherigen Untersuchungen über Atmung der Cornea immer als selbstverständlich vorausgesetzt. Jedoch erst durch diese Untersuchungsmethode am ausgewaschenen Epithel konnte sie direkt nachgewiesen werden.

Die Dehydrierung von *Citrat* erfolgt auf dem Weg über die Isocitronensäure. Citronensäure wird zu Isocitronensäure umgewandelt und dann von der Isocitronensäuredehydrase dehydriert.

Am schwierigsten war der Nachweis einer Formazanbildung nach *Brenztraubensäure*zugabe, wahrscheinlich deshalb, weil die Brenztraubensäure nicht direkt dehydriert werden kann, sondern erst mit Oxalessigsäure zu Citronensäure kondensiert werden muß.

Der Nachweis von Milchsäure-, Brenztraubensäure-, Isocitronensäure- und Bernsteinsäuredehydrase zeigt, daß der Citronensäurecyclus im Epithel der Cornea lokalisiert ist und dort den Hauptweg der Endoxydation darstellt. Die Gegenwart dieser Dehydrasen beweist weiterhin, daß das Cornealepithel die Co-Dehydrasen I und II besitzt. Denn Milchsäuredehydrase arbeitet mit Co-Dehydrase I, Isocitronensäuredehydrase mit Co-Dehydrase II.

II. Einfluß verschiedener Faktoren auf die Dehydrasenaktivität.

Die Menge des gebildeten Formazan an der ganzen überlebenden Hornhaut gibt einen guten Überblick über alle in der Hornhaut ablaufenden Dehydrierungsvorgänge, selbst wenn die Differenzierung einzelner Dehydrasen damit nicht möglich ist. Das Ausmaß dieser gesamten Dehydrierungsvorgänge sollte nun noch in der Abhängigkeit von den verschiedensten experimentell variablen Faktoren geprüft werden.

1. Hitzeinaktivierung der Dehydrasen der Cornea.

Die Hitzeinaktivierung der Fermente ist eine vielfach bewährte Methode zur Unterscheidung der fermentativen von den nichtfermentativen Reduktionen. So haben z. B. Untersuchungen mit Methylenblau an Linse gezeigt, daß ein Teil des Reduktionsvermögens der Linse nichtfermentativer Natur ist (Ahlgren 1927). Es galt also, derartige nicht fermentative Reduktionen an der Cornea von vornherein auszuschließen.

Zu diesem Zweck wurden excidierte Corneae in auf 65° C erhitzte physiologische NaCl-Lösung eingelegt, dann in Pufferlösung kurz abgekühlt und bei 37° C unter den üblichen Bedingungen in den Versuch genommen. Nach Erhitzen von 5 min Dauer auf 65° C war keine Formazanbildung mehr zu erkennen. Auch Substratzugabe war ohne Wirkung. Durch diesen Versuch ist der Nachweis erbracht, daß unter unseren Versuchsbedingungen die *Formazanbildung der überlebenden Cornea ausschließlich von hitzelabilen Fermenten* geleistet wird.

Um noch die *Temperaturgrenze der Fermentinaktivierung* an der Cornea herauszufinden, untersuchten wir die Einwirkung verschiedener Temperaturen zwischen 45° C und 65° C, jeweils von 5° zu 5° steigend. Schon bei 50° C ist ein deutliches Absinken der Fermentaktivität zu erkennen. Bei 60° C war eben noch geringe Formazanbildung vorhanden, bei 65° C dagegen blieben die Corneae völlig weiß. In dem Bereich zwischen 45° C und 65° C war es für die Minderung der Dehydrasenaktivität gleichgültig, ob die Hitzeeinwirkung 5 min oder 10 min dauerte.

Die Temperaturgrenze für die Inaktivierung des dehydrierenden Systems in der Cornea liegt also zwischen 60° C und 65° C. Sie fällt zusammen mit der Temperatur, die an der Cornea auch eine Eiweißdenaturierung herbeiführt. Nach Erhitzen auf 60° C und darüber sind die Corneae deutlich geschrumpft.

2. Temperaturabhängigkeit der Dehydrasenwirkung an der Cornea.

Eine weitere Frage ist, inwiefern die Temperatur während der Inkubation auf die Formazanbildung der überlebenden Cornea einen Einfluß hat. Innerhalb gewisser Grenzen steigt bei jedem Ferment die

Reaktionsgeschwindigkeit mit der Temperatur an. Bei höheren Temperaturen sinkt dann andererseits die Fermentaktivität auf Grund der Zerstörung durch Hitze wieder ab.

Als einziger hat bis jetzt Kohra über die Temperaturabhängigkeit des Hornhautstoffwechsels gearbeitet. Und zwar wurde im Warburg-Apparat die Sauerstoffaufnahme bei verschiedenen Temperaturen gemessen. Es zeigte sich, daß die Sauerstoffaufnahme im Bereich von 25° C bis 40° C mit der Temperatur anstieg, bei 42,5° C dagegen schon wieder etwas abgefallen war.

Unsere Messungen mit TTC ergaben in dem Bereich zwischen 27,5° C und 42,5° C ein Ansteigen der Formazanbildung. Die Werte blieben dann bis 45° C auf etwa gleicher Höhe, um anschließend wieder abzusinken (Abb. 1).

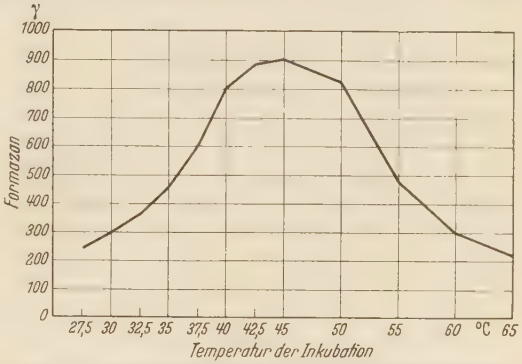


Abb. 1. Temperaturabhängigkeit der Dehydrasenwirkung an der Hornhaut. Überlebende Cornea. Abszisse: Temperatur während der Inkubation. Ordinate: γ Triphenylformazan je 100 mg Trockengewicht.

Für Fermente aus tierischen Geweben liegt das Temperaturoptimum für gewöhnlich zwischen 40° C und 50° C. Dem entspricht bei der Reduktion des TTC an der überlebenden Cornea ein *Temperaturoptimum bei etwa 45° C*. Das Optimum für die Sauerstoffaufnahme scheint demgegenüber etwas niedriger zu liegen. In Übereinstimmung mit den Befunden bei Hitzeinaktivierung sinkt die Dehydrasenaktivität bei Erhitzen auf Temperaturen über 45° C wieder ab.

3. Einfluß des p_H der Suspensionsflüssigkeit.

Der Einfluß des p_H auf die Fermentaktivität ist in zahlreichen Versuchen für alle bekannten Fermente bestimmt worden. So lag es nahe, die Abhängigkeit der Formazanbildung vom p_H auch in der überlebenden Hornhaut zu prüfen. Dabei war jedoch von vornherein nicht zu erwarten, ein bestimmtes p_H-Optimum für die Dehydrasen der Cornea zu finden. Denn TTC wird im alkalischen Bereich in zunehmendem Maße auch auf nichtfermentativem Wege reduziert. Direkt reduzierend wirken in stärker alkalischem Milieu z. B. Glucose, Glutathion, Ascorbinsäure, Cystein, bestimmte Nebennierenrindenhormone u. a. Deshalb wurde lediglich der Bereich unterhalb p_H 8,6 geprüft, wobei jedoch schon oberhalb von p_H 7,4 nichtfermentative Reduktionen das Bild verwischen können. Lediglich zur sauren Seite hin konnte die Grenze bestimmt werden, bei der jegliche Formazanbildung aufhörte.

Abb. 2 zeigt die Abhängigkeit der Formazanbildung vom p_H für Corneae ohne Substrat und für Corneae mit Citratzusatz in verschieden gepufferter Inkubationsflüssigkeit. Sinkt das p_H auf 5,0 und darunter, so läßt sich in den Ansätzen ohne Substrat keine Formazanbildung mehr erzielen. Wird dagegen noch Citrat als Substrat zugegeben, so hört die Formazanbildung erst unterhalb von p_H 4,8 auf. Die Unterschiede der Ansätze mit und ohne Substrat werden im Bereich von p_H 7,2 am deutlichsten. Oberhalb von p_H 7,6 verwischen sie sich, wahrscheinlich durch Sekundärreduktionen, wieder.

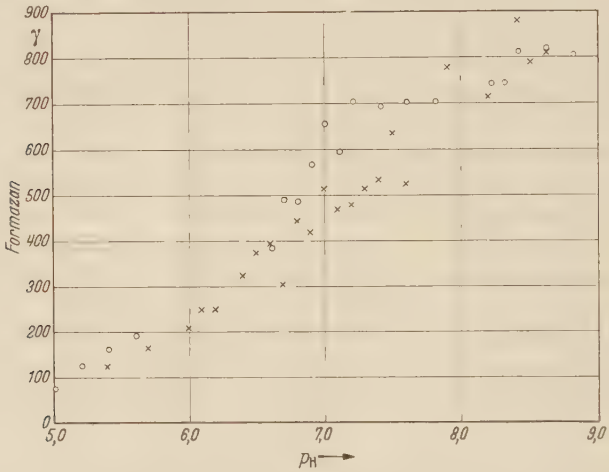


Abb. 2. Einfluß des p_H der Suspensionsflüssigkeit auf die Dehydrasenaktivität der überlebenden Cornea. Abszisse: p_H mit Puffer eingestellt. Ordinate: γ Triphenylformazan je 100 mg Trockengewicht. Versuchsbedingungen: TTC 0,5%, Temperatur 30°, Inkubation 2 Std. Substrat: Na-Citrat 0,9 mol. o Ansatz mit Citrat; + Ansatz ohne Substrat.

Zur Sicherung der Ergebnisse haben wir auch noch Versuche mit einem Universalpuffer angestellt. Diese Versuche führten zum gleichen Ergebnis und zeigen, daß das verminderte Ausmaß der Formazanbildung im sauren Bereich nicht allein durch die unterschiedlichen Puffersubstanzen hervorgerufen wird.

In Übereinstimmung mit den zahlreichen früheren Arbeiten über TTC in anderen Geweben (KUN und ABOOD 1949, BLACK und KLEINERT 1949, NORDMANN und NORDMANN 1952) läßt sich demnach auch für die überlebende Hornhaut sagen, daß *ein p_H-Wert von 7.2 der günstigste zur Untersuchung der Dehydrasen ist.* Ein p_H von 7.6, wie es DE BERARDINIS für seine histochemische Methode mit dem Tetrazoliumsalz BT an der Hornhaut verwendet, läßt bereits Störungen von seiten nichtfermentativer Reduktionen befürchten.

4. Einfluß der TTC-Konzentration.

Für analoge Untersuchungen an anderen Organen sind von früheren Autoren TTC-Konzentrationen zwischen 0,1% und 2% empfohlen worden. Es galt auch

für die Cornea eine optimale TTC-Konzentration zu finden. Zu hohe TTC-Konzentrationen schädigen das Gewebe. So zeigen z. B. Hühnerherzfibroblasten nach Anwendung von 40 γ/cm³ TTC Wachstumshemmung (Lettrè und Albrecht 1943), Spermien werden in Abwesenheit von Substrat schon durch eine 1/10000 mol TTC-Lösung in ihrer Beweglichkeit gehemmt (Bishop und Mathews 1952). Bielig, Kausche und Haardick (1949) sind der Meinung, daß die schädigende Wirkung des TTC darauf zurückzuführen ist, daß ihm ein schwacher Invertseifencharakter zukommt. Andererseits darf das TTC nicht zu niedrig konzentriert sein, weil sonst zu geringe Mengen an Formazan je Zeiteinheit entstehen. Lange Inkubationszeiten sind wegen eventuellen Bakterienwachstums und wegen der Gefahr der Überreduktion (vgl. nächsten Abschnitt) nicht ratsam. Auch ist die Eindringtiefe des TTC um so besser, je höher es konzentriert ist (Becker und Quadbeck 1950).

Wir haben die Konzentrationen 0,1%, 0,5% und 1% an der überlebenden Cornea bei Inkubationszeiten von $^1/_2$ und 1 Std erprobt (Tabelle 5). Es zeigte sich, daß bei einer Steigerung der Konzentration von TTC über 0,5% keine entsprechende Vermehrung der Formazanbildung einsetzte (Schädigung durch höhere Konzentration?). Aus diesem Grunde wählten wir für gewöhnlich eine 0,1%ige oder 0,5%ige Lösung. Lediglich bei dem sehr trägen Stoffwechsel des Parenchyms verwendeten wir gelegentlich eine Konzentration von 1%.

Tabelle 5. *Einfluß verschiedener Konzentrationen von TTC auf die Formazanbildung.*

TTC-Konzentration	Ohne Substrat		Mit Glucose als Substrat	
	Einwirkungszeit		Einwirkungszeit	
%	$^1/_2$ Std	1 Std	$^1/_2$ Std	1 Std
0,1	178	296	236	414
0,5	334	667	413	1025
1,0	439	851	531	1276

γ Triphenylformazan je 100 mg Trockengewicht.

Versuchsbedingungen: Ganze überlebende Cornea. Substrat 0,2 mol. Temperatur 37°. Mittelwerte aus je 4 Versuchen.

5. Einwirkungszeit des TTC.

Eine eigenartige Beobachtung hatte schon Möller (1944) gemacht: Bei längerer Einwirkungszeit des TTC z. B. auf Bakterien nimmt die gebildete Formazanmenge wieder ab. Es hat sich inzwischen herausgestellt (Jerchel und Kuhn 1950), daß das gebildete Formazan weiter zu farblosen Substanzen hydriert werden kann. Bei genügend langer Einwirkung kann so unter besonderen Bedingungen das gebildete rote Formazan wieder völlig verschwinden. Aus diesem Grunde verbieten sich auch in unserem Falle lange Inkubationszeiten mit TTC.

Dehnt man an der frischen überlebenden Cornea die Inkubation bis zu 6 Std aus, so nimmt die Formazanbildung bis zu einer Inkubationszeit von 2 Std einigermaßen kontinuierlich zu. Am 4-Std-Wert ist schon kein entsprechendes Ansteigen mehr zu erkennen und nach 6 Std findet sich gegenüber dem 4-Std-Wert nur noch eine geringe Steigerung (Abb. 3). Die Sauerstoffaufnahme dagegen verläuft nach den Unter-

suchungen von HERRMANN und HICKMANN (1948) in den ersten 24 Std kontinuierlich.

Ein solcher Befund kann in zweierlei Weise gedeutet werden: a) Möglicherweise werden die wasserstoffaktivierenden Fermente in zunehmendem Maße in ihrer Tätigkeit gestört. Hiefür könnten z. B. die *Formazankristalle* verantwortlich sein, die sich in der Zelle ablagern und *als Fremdkörper* wirken. b) Außerdem kann es sein, daß im Gebiet des Kurvenknicks eine *Überreduktion* der Formazanbildung das Gleichgewicht hält.

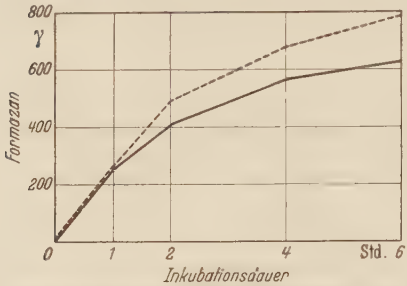


Abb. 3. Einfluß der Einwirkungsdauer von TTC auf die überlebende Cornea. Abszisse: Inkubationszeit mit TTC 0,1 % bei 37°. Ordinate: γ Triphenylformazan je 100 mg Trockengewicht. —— Ansatz ohne Substrat. - - - - Ansatz mit Substrat.

Wir haben diese Frage nicht weiter untersucht, da uns lediglich interessierte, wie lange die Inkubationen ausgedehnt werden dürfen, um noch ein ungestörtes Bild der Dehydrasenaktivität der Cornea zu ergeben. Nach unseren Versuchen erscheint es ratsam, die *Inkubation der Corneae mit TTC nicht länger als 2 Std* auszudehnen.

6. Zusatz von Zephiran.

Bekanntlich können die Corneae trotz aller Vorsichtsmaßnahmen nicht völlig steril gewonnen werden. Da es nun zahlreiche Bakterien gibt, die außerordentlich rasch aus Tetrazoliumsalzen Formazane bilden (MÖLLER 1944), war jede länger dauernde Inkubation mit der Gefahr verbunden, daß durch Bakterienwachstum Fehler entstehen. Namentlich war in *den* Versuchen Vorsicht erforderlich, in denen vor der Inkubation mit TTC noch andere Substanzen auf die Cornea einwirken sollten.

Zu diesem Zweck war es erforderlich, der Inkubationsflüssigkeit geringe Mengen eines möglichst harmlosen Desinfiziens zuzusetzen. Dafür bot sich „Zephiran" an, das in jüngster Zeit als Zusatz für Augentropfen empfohlen wird und deshalb auch von ophthalmologischer Seite ein besonderes Interesse findet. Zephiran ist wie TTC ein quartäres Ammoniumsalz. Schon deshalb lag es nahe, für unsere Versuche Zephiran heranzuziehen. Eine Konzentration von 1:8000 reichte, wie die bakteriologischen Kontrollen zeigten (Hygienisches Institut der Universität Heidelberg, Direktor: Prof. HABS) für eine Versuchsdauer bis zu 5 Std Gesamtinkubation aus. Sterile Verhältnisse waren damit garantiert.

Das Präparat Zephiran ist identisch mit dem in Deutschland schon lange bekannten *Zephirol* (Prof. JERCHEL, Max-Planck-Institut für med. Forschung, Heidelberg). Es wird in einer Konzentration von 1:7000 in USA. schon den meisten

Augentropfen zugesetzt. Die Tropfen halten sich auf diese Weise steril, irgendeine Schädigung oder auch nur subjektiv spürbare unangenehme Empfindung tritt durch den Zephiranzusatz nicht ein. McPherson und Wood (1949) sowie Hughson und Styron (1949) berichteten über ausgedehnte bakteriologische Kontrollen an Tropfen, die mit Zephiran über Wochen steril gehalten werden konnten.

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, läßt sich Zephiran ohne störende Wirkung für unsere Versuche verwenden. Bei TTC-Konzentrationen von 0,1%, 0,5% und 1% besteht innerhalb der Versuchsfehler kein Unterschied zwischen den Ansätzen mit und ohne Zephiran.

Über den Zweck unserer speziellen Fragestellung hinaus läßt sich aus diesen Versuchen erkennen, daß Zephiran in den therapeutisch verwendeten Dosen zumindest die Dehydrasen der Cornea nicht schädigt.

Tabelle 6. *Einfluß von Zephiranzusatz auf die Formazanbildung.*

TTC-Konzentration %	Ohne Zephiran	Mit Zephiran
0,1	298	264
0,5	651	656
1,0	750	792

γ Triphenylformazan je 100 mg Trockengewicht.

Versuchsbedingungen: Ganze überlebende Cornea. Zephiran 1:8000. Ohne Substrat. Temperatur 37°. Inkubation 1 Std. Mittelwerte aus je 4 Versuchen.

III. Verteilung der Dehydrasenaktivität auf die einzelnen Schichten der Cornea.

Aus den bisher mitgeteilten Beobachtungen ergibt sich für die Verteilung der Dehydrasenaktivität auf die verschiedenen Schichten der Cornea folgendes Bild:

Die Dehydrasen liegen zum allergrößten Teil im Epithel. Es ist schwer, ein *Verhältnis von Epithel, Endothel und Stroma* anzugeben, denn die Aktivität der einzelnen Teile ist so verschieden groß, daß sie mit verschiedenen Konzentrationen und verschiedenen Inkubationszeiten untersucht werden müssen. Schätzungsweise trifft in dem uns zur Verfügung stehenden Material etwa 96% der Dehydrasenaktivität auf das Epithel, die restlichen 4% verteilen sich zu etwa 3% auf das Endothel, und zu nur 1% auf das Parenchym.

Mit unserer Methode gelingt es, die Dehydrasen den einzelnen Zellschichten der Cornea zuzuordnen, dagegen ist es *nicht möglich, eine Lokalisation der Fermente innerhalb der einzelnen Zelle* aus der Lage der Formazankristalle im histologischen Bild durchzuführen. Alle diese Versuche sind deshalb zum Scheitern verurteilt, weil das Formazan auf Grund seiner Lipoidlöslichkeit sekundär weitertransportiert werden kann, sogar über die Zellgrenzen hinweg. de Berardinis glaubt aus der Anordnung der Formazankristalle im Cornealepithel angeben zu können, daß die Bernsteinsäuredehydrase in den Epithelzellen perinucleär liegt. Nach den Untersuchungen von Becker und Quadbeck (1950) ist es jedoch im allgemeinen nicht erlaubt, aus der Lokalisation der Formazankristalle irgendwelche Rückschlüsse auf die Fermentlokalisation innerhalb der Zelle zu ziehen.

Untersucht man die Dehydrasen des Epithels und des Parenchyms samt Endothel getrennt, so erreicht die *Summe dieser Teile nicht den Wert der ganzen Cornea.* Selbst bei äußerst vorsichtiger Präparation liegen die Werte des abradierten Epithels etwa um 40% niedriger, als aus der Dehydrasenaktivität der Cornea bei Abzug von Stroma und Endothel zu erwarten ist. Dieses Absinken der Dehydrasenaktivität des Epithels hat offensichtlich zwei Gründe: Einmal bedeutet das Trauma der Abrasio eine direkte Schädigung der Fermente, und außerdem fällt

Tabelle 7. *Verhältnis der Dehydrasenaktivität von ganzer überlebender Cornea und abradiertem Cornealepithel.*

	Ohne Substrat	Mit Glucose
Ganze Cornea	458	727
Abradiertes Epithel	270	287
Abradiertes Epithel + zugehöriges Stroma mit Endothel . .	244	346

γ Triphenylformazan je 1 Cornea.

Versuchsbedingungen: Abradiertes Epithel von 1 Cornea gewonnen. TTC 0,1%, Glucose 0,2 mol, Temperatur 37°, Inkubation 2 Std., Mittelwerte aus je 6 Versuchen.

durch Entfernung des Parenchyms ein Teil des Substratnachschubs für das Epithel weg.

Gibt man zu dem abradierten Cornealepithel das zugehörige Parenchym mit Endothel wieder dazu, so erfolgt merkwürdigerweise nicht etwa eine Steigerung, sondern eine geringe Abschwächung der Formazanbildung. Lediglich in den Ansätzen mit Glucose bewirkt die Zugabe der übrigen Hornhautschichten zum abradierten Epithel eine geringe Steigerung gegenüber Epithel allein (Tabelle 7).

Die Ursache einer solchen Abschwächung ist noch nicht geklärt. Es kann sich dabei entweder um eine mechanische Behinderung der Epithelien oder um eine Adsorption von Substrat durch das aufquellende Parenchym handeln. Jedoch bewirkt Parenchym, das wir in Pufferlösung vorher quellen ließen, dieselbe Herabsetzung der Formazanbildung. Nicht unmöglich ist auch die Bildung eines Dehydrasenhemmstoffes im Stroma bei dessen Isolierung.

Zweifellos wird nämlich nicht nur der Stoffwechsel des Epithels, sondern auch der des Parenchyms und Endothels durch die Entfernung des Epithels geschädigt. Die außerordentlich niedrigen Formazanwerte, die in unseren Versuchen mit Parenchym und Endothel gefunden wurden, sind wohl zum Teil dadurch erklärt. Im Vergleich zu den Prozentzahlen,

die DE ROETTH (1950) für die Sauerstoffaufnahme der einzelnen Schichten angibt, liegen die Formazanwerte für Parenchym und Endothel überraschend niedrig.

D. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.

Die vorliegenden Untersuchungen über dehydrierende Fermentsysteme der Hornhaut bringen Ergebnisse auf einem bis jetzt noch wenig bearbeiteten Gebiet des Hornhautstoffwechsels. Dabei wurde eine an anderem Gewebematerial bewährte Methode angewendet (Triphenyltetrazoliumchlorid als Indicatorsubstanz, Konzentration 0,1% und 0,5%, Einwirkungsdauer 1 bzw. 2 Std, unter anaeroben und sterilen Verhältnissen, bei p_H 7,2). Über die Gegenwart spezifischer Dehydrasen und über deren Verteilung auf die einzelnen Schichten der Cornea konnten quantitative Angaben gemacht werden.

Im *Hornhautepithel* wurden dehydrierende Fermente für den Abbau von Glucose, Brenztraubensäure, Milchsäure, Citronensäure und Bernsteinsäure nachgewiesen. Daraus läßt sich schließen, daß der Citronensäurecyclus im Cornealepithel einen Hauptweg des Endabbaus der energieliefernden intermediären Stoffwechselprodukte darstellt.

Während auf das Epithel ungefähr 96% der gesamten Dehydrasenaktivität der Cornea trifft, verteilen sich die restlichen 4% zu etwa 3% auf das *Endothel* und zu nur 1% auf das *Parenchym*. Nur in kleinem Umfang ist im Endothel und Parenchym die Dehydrierung von Milchsäure und Bernsteinsäure vorhanden.

Die frisch excidierte ganze *überlebende Hornhaut* ist nicht auf Zufuhr *energieliefernder Substrate* von außen angewiesen. Eine Steigerung der dehydrierenden Vorgänge bewirkt nur Zusatz von Glucose um etwa 20—30% und Citronensäure um etwa 10—20%. Wird dagegen das *Hornhautepithel* vom Parenchym abgelöst, so tritt nur noch auf Zusatz von Citronensäure eine Steigerung (von 40%) auf.

Untersucht man die Dehydrasen des Epithels und des Parenchyms samt Endothel getrennt, so erreicht die Summe dieser Teile nur 60% des Wertes der ganzen Cornea. Dies läßt darauf schließen, daß eine *Wechselwirkung zwischen Epithel und Parenchym* vorhanden ist. Das Parenchym liefert intermediäre Stoffwechselprodukte an das Epithel zum weiteren Abbau, das Epithel läßt die bei der Endoxydation frei werdende Energie wieder dem Parenchym zukommen.

Die dehydrierenden Fermente der Cornea werden durch Erhitzen auf 65°C vollständig *inaktiviert*. Das Temperaturoptimum liegt bei 45°C. Die Dehydrasenaktivität ist außerdem vom p_H der Suspensionsflüssigkeit abhängig. Unter p_H 4,8 findet sich keine Dehydrasenwirkung. Sie

steigt kontinuierlich mit zunehmender Wasserstoffionenkonzentration bis p_H 7,4. Bei einem p_H-Wert von über 7,4 stören in zunehmendem Maße Sekundärreduktionen das Ergebnis.

Aus den Dehydrierungsversuchen an der Cornea läßt sich folgern, daß für den Endabbau von Milchsäure und Brenztraubensäure die Leistungsfähigkeit der dehydrierenden Fermente den begrenzenden Faktor darstellt. Der Abbau von Milchsäure und Brenztraubensäure ist ein *Engpaß im Stoffwechsel der Hornhaut*, an dem sich Schädigungen besonders empfindlich bemerkbar machen.

Anmerkung. Die Ergebnisse wurden unter Mitarbeit von Dr. H. Honegger und cand. med. D. Achatz gewonnen. Für wichtige Ratschläge in biochemischen Fragen habe ich Herrn Doz. Dr. H. J. Bielig (Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg) zu danken.

Literaturverzeichnis folgt am Schluß der III. Mitteilung.

Dr. Wolfgang Jaeger, Univ.-Augenklinik, Heidelberg, Bergheimerstr. 20.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 165—176 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller).

Papierelektrophoretische Untersuchungen des Phosphatstoffwechsels der Linse jüngerer und älterer Tiere mit radioaktivem Phosphor*.

Von

H. K. Müller und O. Kleifeld.

Mit 7 Textabbildungen.

In früheren Arbeiten konnte der eine von uns (Müller) zeigen, daß die Aufnahme von Zucker in die Linse von enzymatischen Vorgängen abhängig ist, wobei der Zucker einer Phosphorylierung unterworfen wird (s. auch Süllmann). Das gleiche gilt, wie schon Wilbrand und Laszt, sowie andere gezeigt haben, für die Resorption des Zuckers im Darm und die Rückresorption des Zuckers in den Tubuli der Niere. Folgen wir der Darstellung von Höber, so handelt es sich bei diesen Resorptionsprozessen nicht nur um eine einfache Phosphorylierung des Zuckers, sondern um Vorgänge, die aus kettenartig verbundenen zahlreichen chemischen Reaktionen bestehen, und bei denen mit Hilfe oxydativer Energie und dem Adenylsäuresystem der Zucker nicht nur phosphoryliert und abgebaut, sondern auch transportiert wird. Es haben sich Anhaltspunkte dafür ergeben, daß dieses Transportsystem vielleicht auch der Beförderung verschiedener Substanzen zu dienen vermag.

Wenn wir (Müller) daher vor einiger Zeit festgestellt haben, daß die Aufnahme von P^{32} in die Linse ebenfalls von fermentativen Vorgängen abhängig ist und zeigen konnten, daß P^{32} in vermehrtem Maße in die Linsen jüngerer als in die älterer Tiere aufgenommen wird, so ist es verständlich, daß wir versuchten, über das Schicksal des als PO_4-Ion in die Linse eingedrungenen P^{32} Näheres zu erfahren. Auf diese Weise schien es uns möglich zu sein, in Vorgänge, die für die Alterungsprozesse, und damit letztlich auch für die Altersstargenese von Bedeutung sind, Einblick zu gewinnen.

Aus den in vivo und in vitro von Palm durchgeführten Untersuchungen wissen wir bereits, daß der in die Linse gelangte P^{32} schon nach kurzer Zeit in organischer Form vorgefunden wird. So war z. B. schon nach 30 min der in die Linse eingedrungene P^{32} zu 68% in organische Verbindungen eingebaut, wobei etwa 40% das leicht hydrolysierbare

* Die Arbeit wurde mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgeführt. Herrn Prof. Maurer und Herrn Dr. Schild (Medizinische Klinik Köln) sind wir zu besonderem Dank verpflichtet.

(7 min) und der Rest das schwer hydrolysierbare Phosphat betrafen. Durch Versuche, bei denen entweder nur die Vorder- oder nur die Hinterfläche der Linse in die Nährflüssigkeit eintauchte, glaubt Palm gezeigt zu haben, daß der Einbau des P^{32} in die schwer hydrolisierbaren Phosphatfraktionen an die Funktion der vorderen oberflächlichen Schichten, d. h. an das Linsenepithel gebunden ist.

Während Palm zur Phosphorbestimmung die von Briggs modifizierte Methode von Fiske-Subbarow benützte, verwendeten wir aus verschiedenen Gründen das von Schild und Maurer bei der Untersuchung des Phosphatstoffwechsels der Erythrocyten ausgearbeitete papierelektrophoretische Verfahren.

Methode.

Sofort nach dem durch Luftembolie erfolgten Tod der Kaninchen wurden die Augen entfernt und die Linsen sorgfältig präpariert. Bei den übrigen Tieren wurde die Linsenpräparation etwa 2 Std nach dem im Schlachthaus erfolgten Tode vorgenommen. Die Linse kam in eine kleine aus Trolitul bestehende Kammer, in der sie in einer flachen Mulde lag. Die Kammer war mit 7 cm^3 Nährflüssigkeit gefüllt, die aus „Peristonlösung" (Zusammensetzung: Kollidon [Polyvinylpyrrolidon] q. s. [etwa 4,5 g], Natr. chlorat. 0,65 g, Kal. chlorat. 0,042 g, Calc. chlorat. 0,025 g. Magnes. chlorat. 0,0005 g, Natr. bicarbonic. 0,025 g, Aq. redest. steril. ad 100 cm^3) bestand, der auf 100 cm^3 = 1 cm^3 menschliches Serum, sowie Glucose zugesetzt waren, so daß der Eiweißgehalt etwa 15 mg-% und der Zuckergehalt etwa 150 mg-% betrugen. Die 7 cm^3 betragende, auf 37° C erwärmte Kammerfüllung enthielt außerdem noch 2 mC trägerarmes P^{32} als H_3PO_4. Der Aufenthalt der Linse in der Kammer betrug, wenn nicht eigens angegeben, jeweils 4 Std. Die Kammer befand sich dabei in einem konstant auf 37° C temperierten Wasserbad. Der Propellerrührer des Wasserbades setzte die Kammer in leichte Schaukelbewegungen, und damit auch die in ihr befindliche Nährflüssigkeit. Nach Beendigung des Versuches wurde die Linse mit auf etwa 0° C abgekühltem destilliertem Wasser 3 min gründlich abgewaschen, auf Filtrierpapier abgetrocknet, und nach Wiederholung dieser Maßnahmen gewogen. Danach wurde die Linse im Homogenisator unter Zusatz von etwa 1 cm^3 Aqua bidestillata für 0,1 g Linsengewicht feinst verrieben, und bei 3000 Umdrehungen je Minute 10 min zentrifugiert. 0,02 cm^3 der dabei gewonnenen klaren Flüssigkeit wurden auf den Elektrophorese-Papierstreifen aufgetragen.

Die Papierelektrophorese führten wir nach dem Verfahren von Schild und Maurer durch. Die Elektrophoresekammern wurden mit Dohle(Veronal)puffer von $p_H = 8{,}6$ gefüllt. Die angelegte Spannung betrug 110 Volt. Bei einer Versuchsdauer von 4 Std erhielten

wir bei Zimmertemperatur gut verwertbare Ergebnisse. Nach Beendigung der Elektrophorese kamen die getrockneten Papierstreifen in einen Metallschieber, und mit Hilfe eines 3 mm breiten Spaltes in den Bleikammern wurden in Abständen von je 0,25 cm die Messungen der Impulszahlen mit dem Müller-Geiger-Zählrohr vorgenommen. An jeder Stelle wurden mindestens 1000 Impulse gezählt, oder es wurde die Zahl der Impulse während des Ablaufes von 5 min ermittelt. Die Ergebnisse wurden in Kurvenform auf Millimeterpapier aufgetragen, und der von den einzelnen Maxima umschriebene Flächeninhalt ausgemessen. Der Flächeninhalt aller Maxima wurde gleich 100 gesetzt und die den einzelnen Maxima zugehörigen Flächeninhalte in Prozenten ausgedrückt. Von jedem Linsenzentrifugat wurden 3 Elektrophoresen angesetzt und dann die zugehörigen Papierstreifen in Abständen von 1 cm 1 min lang gemessen. Ergab diese vorläufige Messung, was fast stets der Fall war, Übereinstimmung, so wurde ein Streifen in Abständen von 0,25 cm in der oben beschriebenen Weise genau ausgemessen. Die variationsstatistische Berechnung der an je 3 Papierstreifen von 5 Linsen erhobenen Befunde ergab einen mittleren Fehler des Einzelwertes von $\pm$ 6,9 $\pm$ 1,1%, wobei die tatsächlich gefundenen Grenzwerte zwischen 0 und 16% lagen.

Mit diesem Verfahren haben wir mehr als 200 Linsen vornehmlich von Kaninchen und Kälbern, aber auch von Schweinen und 2 von Menschen untersucht. Sowohl die Linsen der verschiedenen Tierarten, als auch die der Menschen ergaben grundsätzlich ähnliche Elektrophoresediagramme. Beispiele hierfür sind in den Abb. 1—5 wiedergegeben. In Tabelle 1—4 sind die für die Linsen von jungen und alten Kaninchen, von Kälbern, Schweinen und Menschen gefundenen Werte eingetragen. Die in Kurvenform dargestellten Befunde ließen in allen Fällen deutlich 3 Maxima erkennen, die wir mit I, II und III bezeichnet haben. Durchschnittlich lagen die Spitzen der Maxima bei einer Entfernung von etwa 7, 11 und 13 cm von der Aufsatzstelle. Von Versuch zu Versuch kamen hier Unterschiede vor, die wohl vornehmlich auf Temperaturdifferenzen zurückzuführen sind. Bis auf 2 Ausnahmen war bei allen Linsen das Maximum III am stärksten ausgeprägt.

Entsprechend dem Vorgehen von Schild und Maurer konnten wir durch Zusatz von P^{32} als PO_4-Ion zu dem Linsenzentrifugat zeigen, daß das Maximum I von dem anorganischen P^{32} gebildet wird. Es ergaben sich dabei Elektrophoresediagramme, wie eines davon in Abb. 6 wiedergegeben ist. Hierbei handelt es sich um das Linsenzentrifugat, dessen Elektrophoresediagramme ohne nachträglichen Zusatz in Abb. 4 dargestellt ist. Man sieht, daß nun das Maximum I wesentlich höher geworden ist. Die Tatsache, daß Maximum II und III nicht

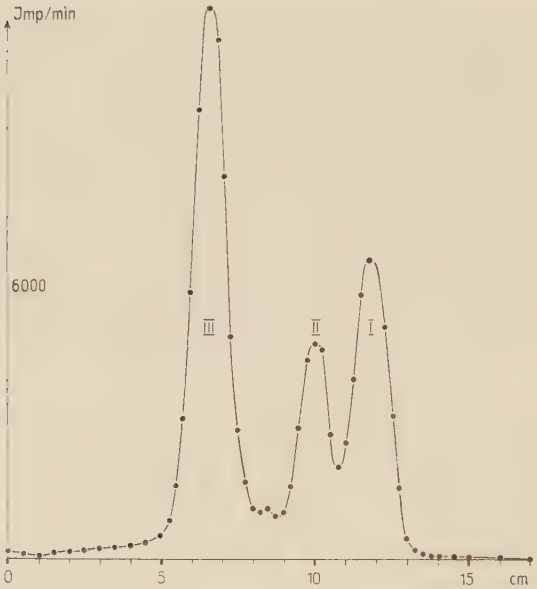


Abb. 1. P^{32}-Verteilung nach papierelektrophoretischer Trennung im wäßrigen Linsenextrakt der Linse eines jüngeren Kaninchens.

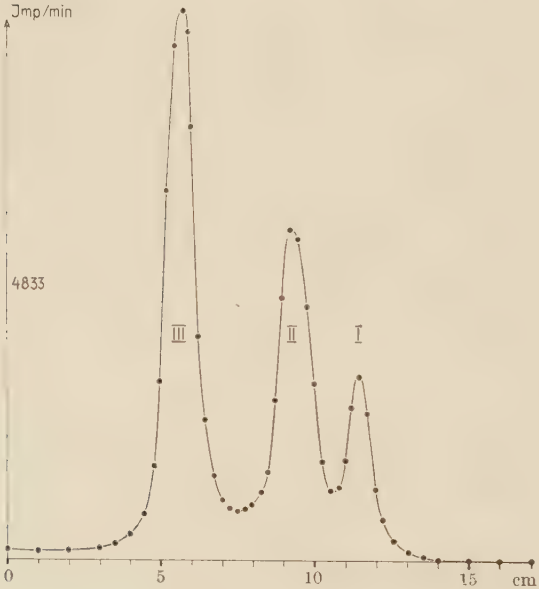


Abb. 2. P^{32}-Verteilung nach papierelektrophoretischer Trennung im wäßrigen Linsenextrakt der Linse eines älteren Kaninchens.

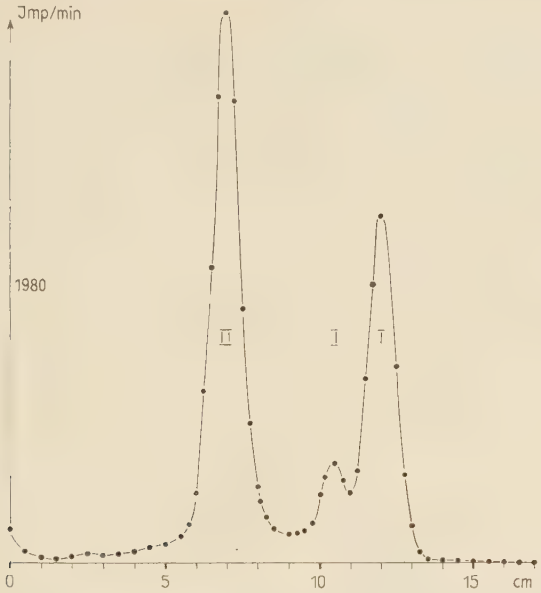


Abb. 3. P^{32}-Verteilung nach papierelektrophoretischer Trennung im wäßrigen Linsenextrakt der Linse eines Kalbes.

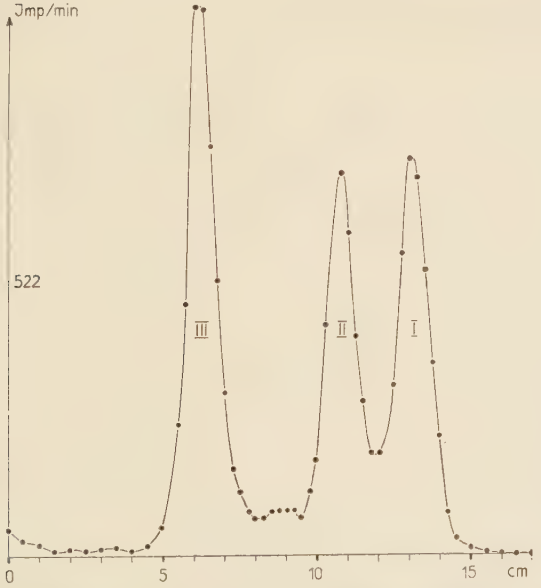


Abb. 4. P^{32}-Verteilung nach papierelektrophoretischer Trennung im wäßrigen Linsenextrakt der Linse eines Schweines.

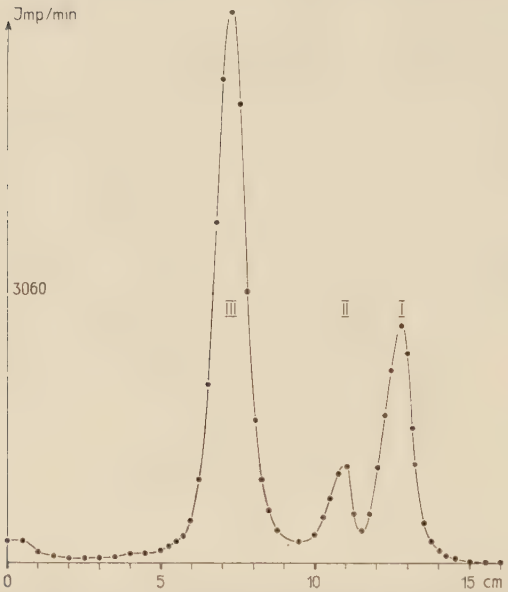


Abb. 5. P^{32}-Verteilung nach papierelektrophoretischer Trennung im wäßrigen Linsenextrakt der klaren Linse eines menschlichen Auges (66 Jahre alt, Melanosarkom der Aderhaut).

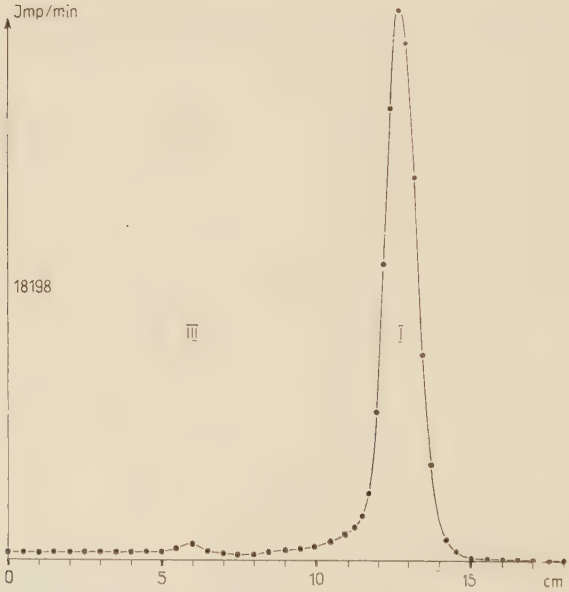


Abb. 6. P^{32}-Verteilung nach papierelektrophoretischer Trennung im wäßrigen Linsenextrakt der Linse eines Schweines nach Zusatz von P^{32} als H_3PO_4 (s. Text).

Tabelle 1. *Prozentuale Verteilung des P^{32} auf die 3 Maxima in Linsen jüngerer und älterer Kaninchen.*

Lfd. Nr.	Gewicht der Linse in g	Maximum I.	Maximum II.	Maximum III.
	Jüngere Tiere			
1	0,217	40	13	47
2	0,241	30	19	51
3	0,235	20	25	55
4	0,252	42	16	42
5	0,253	20	23	57
6	0,253	25	19	56
7	0,253	26	20	54
8	0,256	43	9	48
9	0,257	27	20	53
10	0,260	30	19	51
11	0,261	31	14	55
12	0,262	25	19	56
13	0,269	29	15	56
14	0,282	34	18	48
15	0,282	19	21	60
16	0,284	36	16	48
17	0,285	25	33	42
18	0,286	33	13	54
19	0,296	26	24	50
20	0,297	23	30	47
21	0,300	20	29	51
22	0,300	22	19	59
23	0,300	28	20	52
24	0,310	29	18	53
25	0,314	26	17	57
26	0,318	27	15	58
27	0,319	23	25	52
28	0,322	25	18	57
29	0,351	34	12	54
30	0,369	21	17	62
31	0,382	33	15	52
Mittel	0,286	28,1 ± 1,33	19,1 ± 0,93	52,8 ± 0,76
	Ältere Tiere			
1	0,534	14	33	53
2	0,536	22	32	46
3	0,577	11	39	50
4	0,581	16	33	51
5	0,591	23	31	46
6	0,595	23	30	47
7	0,535	22	25	53
8	0,617	24	27	49,3
Mittel	0,571	19,4 ± 1,8	31,2 ± 1,5	49,4 ± 1,03

oder kaum mehr zu erkennen sind, beruht nicht darauf, daß ihre absoluten Werte kleiner geworden sind, sondern ist die Folge, daß sie im Verhältnis zu dem stark erhöhten Maximum I klein erscheinen. Durch die durch P^{32}-Zusatz bedingte Erhöhung des Maximum I ist es nach dem heutigen Stand unseres Wissens erwiesen, daß das Maximum I durch radioaktive anorganische PO_4-Ionen gebildet wird. Einen weiteren Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme konnten wir dadurch liefern, daß das Maximum I jedesmal eine starke Erhöhung erfährt, wenn man die organischen Phosphate durch Hydrolyse mit 2 n-H_2SO_4 teilweise in anorganisches Phosphat überführt. Abb. 7 gibt eine derartige nach Hydrolyse gefundene Elektrophoresekurve wieder, wobei das in Abb. 4 dargestellte Diagramm von dem gleichen Linsenzentrifugat vor Ausführung der Hydrolyse gewonnen wurde.

Das Maximum III wird sehr wahrscheinlich durch den in die Adenosintriphosphorsäure (ATP) eingebauten P^{32} gebildet. Bei den Erythrocytenuntersuchungen konnten dies Schild und Maurer durch Zusatz von radioaktiver ATP nachweisen. Uns stand diese Möglichkeit der Beweisführung nicht zur Verfügung. Wir benützten daher, ebenso wie es

auch Schild und Maurer getan haben, zur Analyse des Maximum III die 7-min-Hydrolyse. Von den säurelöslichen organischen Phosphaten wird vornehmlich die ATP durch diese Maßnahme fast quantitativ in anorganisches Phosphat übergeführt. Aus dem Vergleich von Abb. 7 und 4 erkennt man, daß tatsächlich durch die 7-min-Hydrolyse das Maximum III fast vollständig zum Verschwinden gebracht worden ist. 8 Versuche dieser Art bestätigen die Richtigkeit der Annahme, daß das Maximum III durch den in die ATP eingebauten P^{32} gebildet wird.

Tabelle 2. *Prozentuale Verteilung des P^{32} auf die 3 Maxima in Kälberlinsen.*

Lfd. Nr.	Gewicht der Linse in g	Maximum I.	Maximum II.	Maximum III.
1	0,932	46	7	47
2	1,078	43	8	49
3	1,045	43	8	49
4	0,948	30	13	57
5	1,091	32	12	56
6	1,110	29	11	60
7	0,872	37	13	50
8	1,008	38	9	53
9	1,078	35	10	55
10	1,064	36	11	53
11	0,934	34	10	56
Mittel	1,015	36,6	10,2	53,2
		±1,66	±0,61	±1,23

Tabelle 3. *Prozentuale Verteilung des P^{32} auf die 3 Maxima in Schweinelinsen.*

Lfd. Nr.	Gewichte der Linse in g	Maximum I.	Maximum II.	Maximum III.
1	0,528	20	28	52
2	0,480	28	32	40
3	0,478	27	24	49
4	0,444	40	8	52
5	0,490	26	31	43
6	0,491	30	30	40
7	0,530	37	18	45
8	0,514	37	9	54
Mittel	0,494	30,6	22,5	46,9
		±2,5	±3,5	±2,0

Tabelle 4. *Prozentuale Verteilung des P^{32} auf die 3 Maxima in menschlichen Linsen.*

Lfd. Nr.	Gewicht der Linse in g	Maximum I.	Maximum II.	Maximum III.
1	0,237	24	9	67
2	0,234	34	8	58
Mittel	0,236	29,0	8,5	62,5

Schwierigkeiten bereitete uns die Analyse von Maximum II. Auf Grund der Untersuchungen von Schild und Maurer hätte man annehmen können, daß dieses Maximum durch den in die Kreatinphosphorsäure eingebauten P^{32} verursacht wird. Die Kreatinphosphorsäure hat die Eigenschaft, daß sie schon durch einfachen Zusatz von Trichloressigsäure hydrolysiert wird. Wir konnten aber durch Zugabe von 20% Trichloressigsäure zum Linsenzentrifugat im Verhältnis 1:1, wie 17 Versuche zeigten, weder das Maximum II zum Verschwinden noch zu einer nachweisbaren Abnahme bringen. Jedoch wurde in 13 Versuchen das Maximum II in 1—11% durch den Trichloressigsäurezusatz vermindert. Es

wäre denkbar, daß es sich hierbei um die Folgen der Hydrolyse der Kreatinphosphorsäure handelt. Demnach wird das Maximum II bestenfalls nur zu einem sehr kleinen Teil durch den in die Kreatinphosphorsäure eingebauten P^{32} hervorgerufen.

Auch der Einbau von P^{32} in jene säurelöslichen organischen Phosphate, die durch die 180 min währende Hydrolyse in anorganisches Phosphat aufgespalten werden, kann nicht für das Maximum II verant-

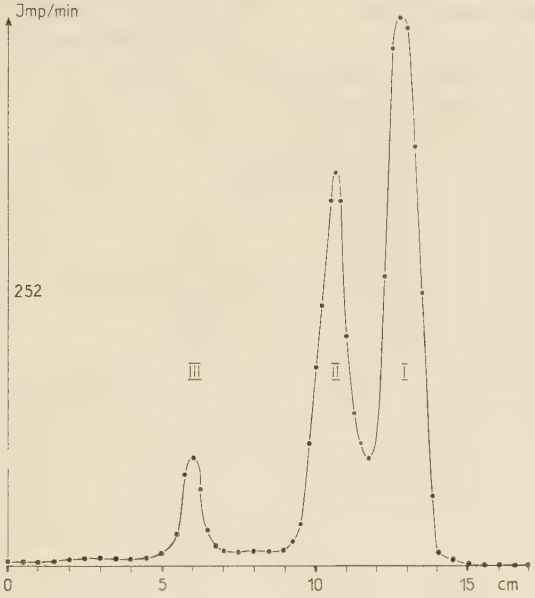


Abb. 7. P^{32}-Verteilung nach papierelektrophoretischer Trennung im wäßrigen Linsenextrakt der Linse eines Schweines nach 7 min währender Hydrolyse mit 2 n-H_2SO_4.

wortlich gemacht werden, denn nach der 180-min-Hydrolyse des Linsenzentrifugates ließ in 4 Versuchen dieser Art das Maximum II nur eine sehr geringfügige Abnahme erkennen. Wurde aber die Hydrolyse auf 12 Std ausgedehnt, so kam, wie 2 Versuche ergaben, das Maximum II fast völlig zum Verschwinden. Es ist dies ein Beweis, daß es vornehmlich aus Phosphaten gebildet wird, die sehr schwer hydrolysierbar sind. Wir neigen zu der Vermutung, daß es sich hier nicht um ein einzelnes schwer hydrolysierbares Phosphat handelt, sondern daß am Aufbau des Maximum II mehrere Phosphate mit ähnlicher elektrophoretischer Wanderungsgeschwindigkeit beteiligt sind. Man muß hierbei vielleicht an die Phosphoglycerinsäuren und die Glycerinphosphorsäure denken.

Bei ihren Untersuchungen über den Phosphorstoffwechsel der menschlichen Erythrocyten konnten Schild und Maurer zeigen, daß mit zunehmender Einbauzeit das Elektrophoresediagramm charakte-

ristische Veränderungen erleidet. Während das dem anorganischen Phosphat zugehörige Maximum bei allen Einbauzeiten annähernd gleichblieb, zeigte das der Kreatinphosphorsäure zugehörige Maximum in der ersten Stunde eine erhebliche Zunahme. Das auf die ATP zurückzuführende Maximum hatte schon bereits nach 10 min seinen Höhepunkt erreicht. Bei einer Versuchsdauer von 4 Std traten neue starke Maxima, die bis jetzt noch nicht identifiziert sind, in Erscheinung.

Wir selbst haben ebenfalls die Einbauzeiten variiert, wobei die Linsen 10, 30, 60, 240 und 420 min in der P^{32}-haltigen Nährflüssigkeit belassen wurden. Auf Grund von 32 Versuchen dieser Art können wir sagen, daß sich unter den gegebenen Versuchsbedingungen kein neues Maximum wie bei den Erythrocyten bemerkbar machte. Um das Auftauchen eines durch die Kreatinphosphorsäure bedingten Maximums zu erkennen, wurden auch diese Versuche teils mit und teils ohne Zusatz von Trichloressigsäure ausgeführt. Es wurden aber bei den verschiedenen Einbauzeiten mit und ohne Trichloressigsäure die gleiche Lage und Höhe der Maxima ermittelt, so daß es auch durch diese Untersuchungen nicht gelungen ist, den Einbau von P^{32} in die Kreatinphosphorsäure nachzuweisen. Eine Hydrolysierung der Kreatinphosphorsäure während der Zerkleinerung im Homogenisator dürfte unwahrscheinlich sein, da der Linsenbrei dabei ein p_H von 7,7 aufwies. Auch ergaben unsere Versuche keinen sicheren Anhaltspunkt für Unterschiede in der Höhe der Maxima durch Änderung der Einbauzeiten. Es könnte bestenfalls sein, daß das durch das anorganische Phosphat gebildete Maximum I bei längeren Einbauzeiten auf Kosten des der ATP zugehörigen Maximum III zunimmt. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen läuft also, soweit man aus den Elektrophoresekurven schließen darf, der Phosphatstoffwechsel der Linse zwischen 10 und 420 min gleichmäßig ab.

Die Elektrophoresediagramme der Linsen jüngerer und älterer Kaninchen weisen, wie sowohl die in Tabelle 1 eingetragenen Einzelwerte als auch die Mittelwerte und die Abb. 1 und 2 erkennen lassen, deutliche Unterschiede auf. Das Aktivitätsmaximum des anorganischen Phosphates nimmt von 28,1% auf 19,4% im Durchschnitt ab, und das der schwer hydrolysierbaren Phosphatfraktion steigt dagegen von 19,1% auf 31,2% an. Bei beiden Unterschieden handelt es sich um signifikante Differenzen. Dementsprechend zeigen die Kälberlinsen auch einen auffallend niedrigen Wert für das Maximum II und ein sehr hohes Aktivitätsmaximum des anorganischen Phosphates von durchschnittlich 37%.

Man erkennt aus diesen Befunden, daß der Einbau des P^{32} in die verschiedenen Phosphatfraktionen der Linse in erheblichem Maße vom Lebensalter abhängig ist. Um diese Verhältnisse richtig beurteilen zu können, war es erforderlich, die relativen Prozentwerte in absolute

Werte umzurechnen. Unter den hier gegebenen Versuchsbedingungen wurden in 30 Linsen junger Kaninchen (Durchschnittsgewicht 0,273 g) durchschnittlich P^{32}-Mengen aufgenommen, deren Impulszahlen je Gramm Linsengewicht und je Minute einem Wert von 75,8% der Impulszahlen von 1 cm^3 der Nährflüssigkeit je Minute entsprachen, während bei Linsen der 18 älteren Kaninchen (Durchschnittsgewicht 0,564 g) dieser Wert 50,8% beträgt. Unter Zugrundelegung dieser Zahlen berechnen sich für die einzelnen Phosphatfraktionen der Linsen jüngerer und älterer Kaninchen folgende Werte:

	Maximum			Gesamt
	I.	II.	III.	
Linsen jüngerer Kaninchen	21,3	14,5	40,0	75,8
Linsen älterer Kaninchen	9,9	15,8	25,1	50,8

Diese Zahlen besagen, daß in die Linse jüngerer Kaninchen in einer Zeiteinheit 75,8 P^{32}-Ionen eindringen, und daß davon 40,0 in die ATP, 14,5 in die schwer hydrolysierbare Phosphatfraktion und 21,3 in das anorganische Phosphat eingebaut werden, während bei den älteren Kaninchen in der gleichen Zeit nur 50,8 P^{32}-Ionen in die Linse gelangen, und von diesen 25,1 als ATP, 15,8 als schwer hydrolysierbares Phosphat und 9,9 als anorganisches Phosphat gefunden werden. Man erkennt nun, daß die beim Altern gefundene Verminderung des Eintritts von P^{32} in die Linse mit einer Herabsetzung des anorganischen P^{32} und der P^{32} markierten ATP verbunden ist, während die markierten schwer hydrolysierbaren Phosphatfraktionen der Linsen jüngerer und älterer Kaninchen ungefähr gleich sind.

Über das unterschiedliche Verhalten des Gehaltes der Linsen jüngerer und älterer Kaninchen in bezug auf die einzelnen Phosphatfraktionen sind wir leider noch nicht unterrichtet. Wir wissen nur durch die Untersuchungen von H. K. Müller, daß die Linsen jüngerer und älterer Rinder in dieser Beziehung gewisse Unterschiede aufweisen. Die Differenzen des Lebensalters der Rinder — gemessen am Linsengewicht — waren bei diesen Untersuchungen allerdings nicht allzu groß. Während das anorganische Phosphat und das 7-min-Phosphat keine Konzentrationsveränderung, bezogen auf das Linsengewicht, erkennen ließen, zeigten die Linsen der älteren Rinder eine Abnahme ihres Gehaltes an schwer hydrolysierbaren Phosphaten. Unter der Voraussetzung, daß diese Befunde auf die Kaninchenlinse übertragen werden dürfen — wir wissen es nicht, ob dies erlaubt ist — könnten wir feststellen, daß die alternde Kaninchenlinse den gleichen Gehalt an anorganischem Phosphat und ATP besitzt wie die jugendliche, daß aber im Bereich dieser beiden

Phosphatfraktionen die Erneuerungsrate des Phosphors stark herabgesetzt ist. Das Umgekehrte gilt für die schwer hydrolysierbare Phosphatfraktion. Mit zunehmendem Alter verringert sich ihr Gehalt in der Linse, obwohl die Zahl der je Zeiteinheit ausgetauschten Phosphorionen für die Linse jüngerer und älterer Kaninchen gleich groß ist. Im Verhältnis zu der Zahl der in der Linse vorhandenen Moleküle schwer hydrolysierbarer Phosphate nimmt also die Erneuerungsrate beim Altern zu. Zunächst müssen wir uns mit diesen Feststellungen begnügen. Bevor weitere Schlußfolgerungen aus unseren Befunden gezogen werden dürfen, müssen neue Untersuchungen in verschiedenen Richtungen ausgeführt werden.

Zusammenfassung.

Die von Schild und Maurer ausgearbeitete papierelektrophoretische Methode zur Bestimmung des Einbaues von P^{32} in die verschiedenen Phosphatfraktionen wurde zur Untersuchung des Phosphatstoffwechsels der Linse angewendet. Es ergaben sich für die Linsen von Kaninchen verschiedenen Alters, von Kälbern, Schweinen und Menschen grundsätzlich ähnliche Elektrophoresediagramme, d. h. alle Linsen ließen 3 Maxima erkennen. Es konnte gezeigt werden, daß für diese 3 Maxima sehr wahrscheinlich der Einbau von P^{32} in das anorganische Phosphat in die Adenosintriphosphorsäure und in die schwer hydrolysierbare Phosphatfraktion der Linse verantwortlich ist. Möglicherweise erfolgt bei der Kaninchenlinse mit zunehmendem Alter eine Abnahme des Austausches von P^{32} mit dem anorganischen Phosphat und der Adenosintriphosphorsäure. Für das schwer hydrolysierbare Phosphat wurde in den Linsen älterer Kaninchen eine Zunahme der P^{32}-Aufnahme gefunden.

Literatur.

Höber, R.: Physical chemistry of Cells and tissues, S. 617. Philadelphia: Blakiston Company 1948. — Müller, H. K.: 51. Ber. Dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1936, S. 128. — Arch. Augenheilk. **110**, 128 (1937). — Müller, H. K., u. O. Kleifeld: Graefes Arch. **153**, 177 (1952). — Palm, E.: Acta ophthalm. (Kobenh.) **32** (1948). — Schild, K. T., u. W. Maurer: Biochem. Z. **323**, 235 (1952). — Süllmann, H.: Arch. Augenheilk. **110**, 303 (1937). — Wilbrandt, W., u. L. Laszt: Biochem. Z. **259**, 398 (1933).

Prof. Dr. H. K. Müller, Bonn, Univ.-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 177—183 (1953).

Aus der Universitätsklinik für Augenkrankheiten Berlin, Ziegelstraße
(Dirktor: Prof. Dr. H. Gasteiger).

Die Metachromasie der konservierten menschlichen Leichenhornhaut*.

Von

G. Günther.

Unter Metachromasie versteht man seit Ehrlich die Eigenschaft einiger Farbstoffe, bestimmte Gewebsstrukturen in einem anderen Farbton als dem der Farblösung anzufärben. Als besonders metachromatisch gelten das Methylenblau, Toluidinblau, Thionin usw. Von metachromatischer Struktur kann nach Ries nur gesprochen werden, wenn die Metachromasie erst in der Struktur selbst entsteht, was bei Färbung aus verdünnten Lösungen geschieht, wobei nur die wirklich metachromatischen Substanzen metachromatisch gefärbt werden. Bei Anwendung konzentrierter Farblösungen tritt dagegen durchAnreicherung die metachromatische Modifikation des Farbstoffes in Erscheinung. Im ersten Falle kann die metachromatische Färbung geradezu als histochemischer Nachweis der sog. chromotropen Substanzen Verwendung finden.

Die obengenannten Farbstoffe färben die chromotropen Substanzen rötlich bis rot-violett, das übrige Gewebe dagegen blau. So konnten verschiedene Autoren wie Calleja (1896), Collin (1928) und Sugita (1933) die Metachromasie beobachten. Lison (1933—1936) hat nachgewiesen, daß es bestimmte chromotrope Stoffe gibt, die schon in stärkeren Verdünnungen metachromatische Färbungen bedingen. Diese Eigenschaft haben vor allem Schwefelsäureester von hohem Molekulargewicht, von denen bei Tieren nur die Schwefelsäureester der Polysaccharide in Frage kommen.

Die Reaktion ist in Reagenzglasversuchen so empfindlich, daß z. B. Ester der kolloidalen Kohlenhydrate noch in einer fünfmillionenfachen Verdünnung mit Toluidinblaulösung nachweisbar sind. Lison hält die Reaktion dieser Substanzen bei der metachromatischen Färbung mit Toluidinblau als streng spezifisch, sowie äußerst empfindlich.

Jorpes (1939) fand, daß Heparin ebenso eine sehr starke metachromatische Reaktion aufweist. Mit Hilfe dieser Reaktion haben H. Holmgren und O. Wilander (1937) sowie Jorpes, H. Holmgren und O. Wilander (1937) Heparin in formolfixierten Gefrierschnitten ver-

* Über die Metachromasie der pathologisch veränderten Hornhaut bei verschiedenen Krankheitszuständen wird in einer weiteren Mitteilung berichtet.

schiedener Organe, vor allem aber in der Granulis der Ehrlichschen Mastzellen nachweisen können. H. Holmgren (1940) hat über die Verbreitung und Bedeutung der chromotropen Substanzen berichtet. Seine Untersuchungen wurden an menschlichen und tierischen Embryonen durchgeführt. Bereits sehr früh lassen sich die chromotropen Substanzen am Auge nachweisen. So fand Holmgren bei Hühnerembryonen bereits am 7. Tage nach der Befruchtung vor der Augenanlage an der Stelle der zukünftigen Hornhaut im Mesenchym der Haut reichlich chromotrope Substanz. Bei anderen Tieren wird (Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen) ebenso wie beim Menschen die Metachromasie auch am reichlichsten in der Cornea angetroffen, und zwar zuerst in den tiefen Schichten über der Descemet. Bei 19—23 cm langen Feten ist die Metachromasie nur in den inneren Schichten zu finden, während sie bei 32—33 cm langen Feten die ganze Substantia propria ausfüllt.

Was uns hier nur am Rande interessiert, ist folgende durch Holmgren gemachte Feststellung. Die chromotrope Substanz wird im embryonalen Leben neben der Hornhaut auch in anderen Geweben reichlicher angetroffen, nimmt dagegen bei erwachsenen Tieren wie auch beim Menschen ab. Es ist nicht damit gesagt, daß sie ganz verschwindet; sie läßt sich aber nicht mehr nachweisen (die positive Reaktion tritt nämlich in vitro erst bei einer Konzentration von 3 γ/cm^3 auf). Die Färbbarkeit hängt somit von der Konzentration der hochmolekularen Esterschwefelsäure im Gewebe ab. Diese Substanzen scheinen nach Holmgrens Untersuchungen eine positive Beziehung zum Wachstum der Organe zu haben, während sie im erwachsenen Organismus wahrscheinlich noch andere Aufgaben erfüllen.

K. Meyer (1947) hat aus der Hornhaut ein hochpolymeres Polysaccharid darstellen können, das er als Schwefelsäureester der Hyaluronsäure definiert und als wichtigsten Bestandteil der Hornhautkittsubstanz ansieht. Auch Clemens (1951) kam auf Grund verschiedener Polysaccharidfärbemethoden der Propria corneae des Rindes zu denselben Ergebnissen. Er konnte dabei nachweisen, daß die Hyaluronschwefelsäure in verschiedenen Polymerisationsstufen vorliegt und in ihrer Gesamtheit von Toluidinblau färberisch erfaßt wird. Toluidinblau gibt eine metachromatische Polysaccharidfärbung und färbt die Propria corneae rot-violett. Es ist somit als sicher anzunehmen, daß die chromotropen Substanzen in der Hornhaut zum größten Teil wohl durch Polysaccharide der Hyaluronsäuregruppe gebildet werden.

Die metachromatische Reaktion der normalen tierischen und menschlichen Hornhaut ist uns aus den bereits erwähnten Arbeiten bekannt. Es liegen dagegen keine eingehenden Untersuchungen über das Verhalten der Metachromasie der pathologisch veränderten Cornea vor;

so vor allem bei Hornhauttrübungen, Narben, Leukomen, oder Hornhautödemen und dergleichen.

Schwarz (1953) ist es wohl als Erstem gelungen, in seinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen über den Aufbau der Sklera und Cornea des Menschen nachzuweisen, daß innerhalb der Hornhautnarbe eine Differenzierung der Hornhautfibrillen mit einer gleichzeitigen Reduktion der Kittsubstanz festzustellen ist. Seiner Anregung folgend, stellte ich mir die Aufgabe, diese Veränderungen der Kittsubstanz der Hornhaut mit der spezifisch metachromatischen Färbung, gleichsam histochemisch nachzuprüfen. Nach Ansicht obengenannter Autoren wird nämlich die Hyaluronschwefelsäure, die als Kittsubstanz zwischen dem Fibrillensystem der Hornhaut auftritt, für die Durchsichtigkeit, die Konsistenz, den Wasserhaushalt und Stoffwechsel verantwortlich gemacht.

Es war zunächst erforderlich, in Vorversuchen die Methodik auszuarbeiten und ihre Zuverlässigkeit auszuprobieren. Es erschien mir am zweckmäßigsten, zu diesen Untersuchungen frische menschliche Leichenhornhaut zu verwenden. Ich prüfte deshalb die metachromatische Reaktion der Leichencornea und ihre Veränderung in Abhängigkeit von der Konservierungszeit im Kühlschrank bei einer Temperatur von + 4° C. Diese Fragestellung dürfte auch im Hinblick auf die Verwendung konservierter Leichenhornhaut bei der Keratoplastik interessieren.

In dieser Mitteilung wird zunächst über die Ergebnisse der Vorversuche berichtet.

Material und Methodik.

Es wurden frische menschliche Leichenaugen im Kühlschrank in feuchter Kammer bei + 4° C konserviert und deren Hornhäute auf ihre Metachromasie geprüft.

Vom ersten Bulbus wurden von der Hornhaut durch sagittale Durchtrennung im vertikalen und horizontalen Meridian 4 Präparate gewonnen. Das erste Hornhautviertel mit dazugehörigem Limbus kam frisch zur Untersuchung. Die weiteren Viertel nach 6, 12 und 18 Tagen. Von einem zweiten und dritten Bulbus wurden die Hornhäute in je 2 Hälften sagittal geteilt und 18, 24, 30 und 36 Tage konserviert. (Die Halbierung der Hornhaut ermöglichte die Herstellung durchgehender sagittaler Hornhautschnitte, was sich für die Beurteilung der Metachromasie als günstiger erwies).

Die Präparate wurden in 10%igem Formalin je 24 Std fixiert und bei der weiteren Verarbeitung ganz gleich behandelt, um nach Möglichkeit technische Fehler auszuschließen. Sie wurden alle in Paraffin eingebettet, 5 μ dick geschnitten und mit $^1/_{15}$% wäßriger Toluidinblaulösung gefärbt.

Untersuchungsergebnisse.

Im folgenden soll über das Ergebnis der metachromatischen Färbung der Leichenhornhaut und das Verhalten der Mastzellen[1] im Limbus

[1] Es ist nicht uninteressant, auf den von den meisten Autoren hervorgehobenen Zusammenhang der Mastzellen mit den chromotropen Substanzen hinzuweisen. In einer weiteren Mitteilung werde ich auf das Vorkommen und die Bedeutung der Mastzellen noch näher eingehen.

der Cornea berichtet werden, ohne eingehender feingewebliche Veränderungen postmortaler Vorgänge zu berücksichtigen.

Zuvor möchte ich noch das Bild der metachromatischen Färbung einer normalen Hornhaut mit Limbusgebiet beschreiben. Zum Vergleich wurde ein frisch enukleiertes Auge mit normaler Hornhaut (Aderhautsarkom) genommen. Das Epithel und Endothel färbt sich bei meiner Methode kornblumenblau bis zichorienblau, die Kerne dunkler, mitunter bis schwarz-blau. Die Basalzellen des Epithels fand ich im Gegensatz zu Sugita heller als die oberflächlichen Epithelschichten. Die Descemetsche Membran erhält einen wasserblauen bis blauen Farbton, die Substantia propria einschließlich Bowmanscher Membran ist dagegen *metachromatisch* gefärbt, d. h. sie hat eine kräftig rötlich-violette Farbe. Die Bowmansche Membran tritt neben der Substantia propria als etwas helleres rosafarbenes Band deutlich hervor. Die metachromatische Färbung nimmt am Limbus plötzlich ab; das Maschenwerk im Kammerwinkel (Trabeculum corneosclerale) im Bereich des Schlemmschen Kanals ist *nicht* metachromatisch gefärbt, sondern zeigt deutlich blaue bis blau-grünliche Färbung.

Die Mastzellen im Limbusgebiet sind recht typisch. Sie stimmen mit den Befunden von Holmgren überein. Sie liegen im lockeren Bindegewebe subepithelial oder in Nähe der kleinen Gefäße, mitunter in der Gefäßwand selbst. Sie sind hier meist spindelig oder noch stärker abgeflacht und lassen eine sehr feine dichte Granulierung erkennen, die den Kern der Zelle oft fast vollständig verdeckt. Die Granula färben sich noch intensiver als die Hornhaut rot-violett oder leuchtend rot. Der Kern der Mastzelle ist blau gefärbt, oval, rundlich oder auch nierenförmig, nicht gelappt, oft randständig. Manchmal findet man etwas ausgelaugte Mastzellen, die einen feinen metachromatischen Hof um die Zelle zeigen.

Die Auswertung der metachromatisch gefärbten Schnitte.

Präparat 1 (1 Tag alt). Toluidinblaufärbung 0,1/150 (wäßrige Lösung). Färbedauer 30 min. Halbe Hornhaut mit Limbusgebiet. — Epithel: kornblumenblau, Kerne etwas dunkler gefärbt. — Descemetsche Membran: blau, fast wie Epithel. — Endothel, soweit erhalten: dunkelblau. — Hornhautzellen: dunkelblau (nicht metachromatisch). — Metachromasie der Substantia propria: rötlich-violett, etwas schwächer als die eines frisch enukleierten Auges mit normaler Hornhaut (Vergleichsauge). Am Limbus keine Metachromasie; sie beginnt hier allmählich und wird dann zunehmend deutlicher. Am stärksten findet sie sich in der Mitte der Hornhaut (hier Schnittrand) und an dieser Stelle besonders in den tieferen Hornhautschichten. Die Bowmansche Membran ist deutlich zu erkennen. Sie hat fast denselben Farbton. — Mastzellen: gehäuftes Auftreten im Limbusbereich, subepithelial, aber auch in den tieferen Schichten. Die Zellen sind etwas größer als die Zellkerne der Epithelien, rundlich oder oval, lassen aber nur in vereinzelten Exemplaren ihre Umrisse scharf erkennen. Meist sind die Zellen aufgelöst und die Körner

sind ausgeschwemmt. Die Granula erscheinen dunkelrot mit leicht lila Beimischung, leuchtend. In der eigentlichen Propria corneae treten nur limbusnahe, vereinzelte Mastzellen von länglicher, abgeflachter Form auf.

Präparat 2 (6 Tage alt). Färbung wie oben. Halbe Hornhaut mit Limbusgebiet. — Epithel, wo noch vorhanden: zichorienblau, wie Präparat 1. — Descemetsche Membran: dunkelblau leuchtend, wie Präparat 1. — Hornhautzellen: dunkelblau. — Metachromasie: rötlich-violett wie Präparat 1. Bowmansche Membran ebenso gefärbt. Die Metachromasie beginnt am Limbus, ist ziemlich gleichmäßig, deutlicher in Descemetnähe und im Zentrum der Hornhaut. — Mastzellen: Verteilung wie bei Präparat 1. Nur einzelne Zellen noch mit intakter Zellkapsel, meist Granula ausgelaugt, vielleicht etwas matter rot als in Präparat 1.

Präparat 3 (12 Tage alt). Färbung wie oben. Halbe Hornhaut mit Limbusgebiet. — Epithel: fast völlig zerstört. — Descemetsche Membran: blau leuchtend. — Endothel, wo noch vorhanden: dunkelblau. — Hornhautzellen: dunkelblau. — Metachromasie: rötlich-violett, am Limbus beginnend, ziemlich gleichmäßig, wie Präparat 1 und 2, aber in Descemetnähe nicht stärker (zahlreiche Mikroben in Stäbchenform). — Mastzellen: wie in Präparat 2.

Präparat 4 (18 Tage alt). Färbung wie oben. Halbe Hornhaut mit Limbusgebiet. — Epithel: fehlt. — Descemetsche Membran: leuchtend blau, vielleicht eine Spur blasser als in den vorhergehenden Präparaten und etwas ungleichmäßiger gefärbt. — Endothel: fehlt. — Hornhautzellen: nur noch spärlich vorhanden, vacuolenartiger Zerfall. — Metachromasie: schwach, rötlich-violett. Bowmansche Membran noch deutlich abgezeichnet. Die metachromatische Färbung vom Limbus zur Mitte verschoben. Im Vergleich mit Präparat 1 ist im Präparat 4 die Metachromasie schwächer und weniger rötlich als dort. — Mastzellen: Einbüßung des leuchtend roten Farbtons, blaß, verwaschen, aufgelöst mit zerfließenden Granulationen.

Präparat 5 (18 Tage alt, Kontrolle für Präparat 4). Färbung wie oben. Ganze Hornhaut der 2. Serie. — Epithelreste: deutlich bläulich. — Descemetsche Membran: blau. — Endothel: fehlt. — Hornhautzellen: dunkelblau, zeigen keinen vacuolenartigen Zerfall. — Metachromasie: sehr deutlich rötlich-violett, vom Limbus beginnend, stärker ausgeprägt in den descemetnahen Schichten, intensiver in der Hornhautmitte. Die oberflächlichen Schichten zeigen bereits deutlichen bläulichen Farbton. — Mastzellen: verwaschen, aufgelöst, zerfließend (reichliche Kokkenflora).

Präparat 6 (24 Tage alt). Färbung wie oben. Ganze Hornhaut der 2. Serie mit normaler Wölbung. — Epithelreste. — Descemetsche Membran: noch leuchtend blau. — Endothel: fehlt. — Hornhautzellen: stellenweise noch gefärbt. — Metachromasie: blaß rötlich-violette Färbung, deutliche Abnahme gegenüber den vorhergehenden Präparaten. (Reichliche Kokkenflora, besonders an den oberflächlichen Schichten und den Schnitträndern). — Mastzellen: wie Präparat 5.

Präparat 7 (30 Tage alt). Färbung wie oben. Ganze Hornhaut der 3. Serie, die Wölbung der Hornhaut etwas abgeflacht. — Epithel: fehlt. — Descemetsche Membran: noch gut gefärbt, blau. — Endothel: fehlt. — Hornhautzellen: nicht darstellbar. — Metachromasie: verschwunden, das Präparat bläulich gefärbt. Die Bowmansche Membran ist jedoch zu erkennen. — Mastzellen: nicht mehr färbbar, völlig ausgelaugt.

Präparat 8 (36 Tage alt). Färbung wie oben. Ganze Hornhaut ohne Wölbung. Epithel: fehlt. Descemetsche Membran: noch immer gut zu erkennen, blaß-blau. — Metachromasie: fehlt ganz, blaß-bläuliche Färbung des ganzen Schnittes.

Bowmansche Membran noch zu erkennen. — Mastzellen: nicht mehr darstellbar (Kokkenflora hat zugenommen).

Besprechung der Befunde.

Die Metachromasie der menschlichen Leichenhornhaut, die bei + 4° C im Kühlschrank konserviert wurde, nimmt allmählich ab. Diese Abnahme der rötlich-violetten Färbung ist in den ersten 12 Tagen fast nicht feststellbar. Erst ein 18—24 Tage altes Hornhautpräparat läßt den Verlust der metachromatischen Färbung deutlich erkennen. Von diesem Zeitpunkt an nimmt die Färbung rasch ab und ist am 30. und am 36. Tage nicht mehr wahrzunehmen.

An den Mastzellen sind ähnliche Veränderungen zu finden. Abgesehen von der durch technische Fehler bedingten Läsion der Mastzellen, die bereits an frühen Präparaten gefunden werden, verhalten sie sich im Hinblick auf die metachromatische Färbbarkeit ähnlich wie die Hornhaut; ja man könnte sogar behaupten, daß an einzelnen Exemplaren die Metachromasie länger erhalten bleibt als in der Hornhaut. Bis zum 12. Tage zeigen sie eine schöne metachromatische Granulafärbung in verhältnismäßig intakten Zellen. Am 18. Tage verlieren sie ihren rötlichen Farbton und sind vom 30. Tage an nicht mehr färbbar.

Die homogenen Membranen sind dagegen wesentlich widerstandsfähiger. Die Bowmansche Membran ist noch nach 30 Tagen gut zu erkennen, obwohl ihre metachromatische Färbung zu diesem Zeitpunkt verschwunden ist. Die Descemetsche Membran behält auch noch nach 36 Tagen bei Konservierung im Kühlschrank ihre Färbbarkeit.

Die Elastizität (Verlust der normalen Hornhautkrümmung) der Cornea geht am 30. Tage gleichzeitig mit dem Verschwinden der Metachromasie völlig verloren.

Zusammenfassung.

Es wird über das Verhalten der metachromatischen Färbung der Gewebe und der Mastzellen bei konservierten Leichenhornhäuten berichtet (Toluidinblaufärbung). Es werden Präparate von 3 Leichenbulbi nach 1—36tägiger Konservierung in je 6 Tagen Abstand untersucht. Die Metachromasie bleibt in den ersten 12 Tagen fast normal erhalten, nimmt dann bis zum 24. Tage ab und verschwindet völlig nach 30 Tagen. Damit wäre auch von dieser Seite die Brauchbarkeit der einige Tage konservierten Leichenhornhaut als Material für die Keratoplastik verständlich.

Die Mastzellen zeigen bereits am ersten Tage Zerfallserscheinungen, ihre chromotrope Substanz färbt sich jedoch bis zum 18. Tage an. Mit dem Verschwinden der Metachromasie büßt die Hornhaut ihre Elastizität ein.

Literatur.

Calleja u. Collin: Zit. bei Holmgren u. Stenbeck, Acta ophthalm. (København.) **18**, H. 3/4 (1940). — Clemens: Über die Kittsubstanzen in der Propria corneae des Rindes. Diss. Berlin 1951. — Holmgren: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **47**, 489 (1940). — Holmgren u. Stenbeck: Acta ophthalm. (København.) **18**, H. 3/4 (1940). — Jorpes, Holmgren u. Wilander: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **42**, 279 (1937). — Lison: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **18**, 1 (1936). — Meyer, K.: Physiologic. Rev. **27**, 3 (1947). — Ries: Grundriß der Histophysiologie. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1938. — Schwarz: Z. Zellforsch. **38**, 26 (1953). — Sugita: Graefes Arch. **130**, 488 (1933).

Prof. Dr. G. Günther, Greifswald, Univ.-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 184—196 (1953).

Aus der Universitätsklinik für Augenkrankheiten Berlin, Ziegelstraße
(Direktor: Prof. Dr. H. Gasteiger).

Die Metachromasie bei verschiedenen Erkrankungen der Wirtshornhaut und ihre Bedeutung für den Erfolg der Keratoplastik.

Von

G. Günther.

Das Wesen der metachromatischen Färbung, insbesondere der Hornhaut des menschlichen Auges wurde in einer einleitenden Veröffentlichung[1] bereits beschrieben. Unter Metachromasie versteht man die Eigenschaft einiger Farbstoffe, gewisse Gewebestrukturen in einem anderen Farbton als dem der Färblösung anzufärben. Diese Gewebe werden als chromotrope Substanzen bezeichnet. Chemisch handelt es sich um hochpolymere Schwefelsäureester der Polysaccharide. Wie Meyer (1947) und Clemens (1951) nachweisen konnten, wird die Kittsubstanz der Hornhaut im wesentlichen aus Schwefelsäureester der Hyaluronsäure gebildet, einem Körper, der zu den chromotropen Substanzen gehört und eine äußerst starke metachromatische Färbung, sowohl mit Methylenblau als auch mit Toluidinblau, zeigt. Besonders mit dem letzteren Farbstoff ergeben die chromotropen Substanzen eine spezifische und sehr empfindliche Reaktion. Man kann deshalb mit der metachromatischen Farbreaktion auf histochemischem Wege die Qualität und die Verbreitung dieser Substanzen in der normalen Hornhaut nachweisen.

Untersuchungen über die Metachromasie der normalen Hornhaut liegen auch bereits vor. Es drängt sich die Frage auf, ob die pathologisch veränderte Hornhaut (Trübungen, Narben, Leukome usw.) eine Änderung der metachromatischen Färbung erkennen läßt, die auf eine Veränderung der chromotropen Substanzen im Sinne einer Verminderung hinweist. Mit anderen Worten: ist es möglich, aus dem Verhalten der metachromatischen Reaktion auch quantitativ die Veränderungen der spezifischen Hornhautsubstanz annähernd zu bestimmen?

Die Durchsichtigkeit, Konsistenz, der Wasserhaushalt und Stoffwechsel der Cornea wird weitgehendst von der Kittsubstanz der Hornhaut abhängig gemacht (Clemens). Leyns und van den Hooff (mitgeteilt durch Heringa, 1950) haben in ihren Untersuchungen an Hühnerembryonen den Zusammenhang zwischen Metachromasie und Durchsichtigkeit der Hornhaut erwiesen. Auch Ruyter und Winkelmann

[1] Die Metachromasie der konservierten menschlichen Leichenhornhaut.

(in derselben Mitteilung) kamen auf einem anderen Wege zu den gleichen Ergebnissen. Sie untersuchten in die Hornhaut überpflanzte Sklera-transplantate bei Kaninchen und fanden in den transparent gewordenen Bezirken des Implantates das Auftreten der metachromatischen Reaktion.

In einer Vorarbeit konnte ich bereits bei der Untersuchung konservierter Leichenhornhäute über die Abnahme der Metachromasie in Abhängigkeit von der Konservierungszeit berichten. Mutmaßlich geht mit dem langsamen Verlust der metachromatischen Färbung auch eine allmähliche Reduktion des Substrates, d. h. eine Verminderung der hochpolymeren Schwefelsäureester der Hyaluronsäure begünstigt durch die autolytischen Prozesse einher.

In der vorliegenden Arbeit soll über das Verhalten der Metachromasie bei pathologischen Hornhautveränderungen berichtet werden. Zu diesem Zwecke wurden die bei der durchgreifenden Keratoplastik gewonnenen Hornhautscheiben untersucht.

Die Untersuchungen verfolgten ein zweifaches Ziel. Einmal sollte der Verlust der Metachromasie in Beziehung zu den verschiedenen Erkrankungen der Hornhaut gebracht werden, mit dem Versuch, aus der veränderten Metachromasie den Grad der Hornhautdestruktion abzulesen. Zum zweiten sollte die veränderte Metachromasie des ausgestanzten Hornhautdiskus, die annähernd die Veränderung der Wirtshornhaut wiedergibt mit dem Erfolg der Keratoplastik verglichen werden. Es sollte dabei ein Beitrag zur Beantwortung der für die Keratoplastik wichtigen Frage gewonnen werden: inwieweit spielt der Wirt, der den Pfröpfling aufnimmt, eine Rolle bei der klaren Einheilung des Transplantates?

Die klinische Empirik hat schon seit langem im Hinblick auf den Wirt günstige, ungünstige und völlig ungeeignete Fälle zur Vornahme einer Keratoplastik unterschieden und aus dieser Betrachtung die Prognose für klare Einheilung des Transplantates zu stellen versucht. Diese Voraussage trifft wohl für viele Fälle zu. Sie bleibt aber unbefriedigend, da sie auf Vermutungen aufgebaut ist und weder biologische Faktoren berücksichtigt, noch eine pathogenetische Klärung der Einheilungsstörung bringt.

In vorliegender Arbeit soll deshalb versucht werden mit Hilfe einer besonderen Untersuchungsmethodik auf das Problem des Einheilungsvorganges selbst einzugehen. Es ist anzunehmen, daß die klare Einheilung des Transplantates von dem Vorhandensein einer genügenden Menge normaler Hornhautkittsubstanz abhängig ist.

Abgesehen von der rein technisch bedingten, guten Adaptation des Lappens an den Wirt, muß die Ernährung des Transplantates gesichert sein. Das heute noch umstrittene Problem der Ernährung des Pfröpflings soll hier nicht im einzelnen ausgeführt werden. Es ist wahrscheinlich,

daß dem Hornhautwirtsgewebe, abgesehen vom Kammerwasser und der Tränenflüssigkeit dabei eine große, wenn nicht die entscheidende Rolle zufällt. Wie bereits erwähnt wurde, ist der Stoffwechsel der Hornhaut und ihr Wasserhaushalt zum größten Teil an die Kittsubstanz gebunden.

Ganz gleich, ob wir den Standpunkt vertreten, daß das Transplantat überlebt oder allmählich, wenn auch ganz langsam vom Wirt ersetzt wird, dürfte die Qualität und Quantität der Kittsubstanz der Wirtshornhaut sich hier entscheidend auswirken.

In der metachromatischen Färbung besitzen wir eine spezifische Reaktion, die uns darüber genauere Auskunft geben kann. Aus dem Grad der Reduktion der chromotropen Substanz kann somit die Schwere des Destruktionsprozesses in der Hornhaut abgeleitet werden.

Neben der Bestimmung der Metachromasie der pathologisch veränderten Hornhaut kann gleichzeitig in einem Untersuchungsgang das Vorkommen der Gewebsmastzellen in der Hornhaut untersucht werden. Die Zellgranula der Mastzellen werden nämlich, wie aus den Arbeiten von Holmgren und Wilander (1937), Jorpes, Holmgren und Wilander (1937) und Holmgren und Stenbeck (1940) hervorgeht, ebenso metachromatisch gefärbt wie die Propria corneae. Das metachromatische Substrat der Mastzellen soll aus Polyesterschwefelsäure bestehen und dieselben Eigenschaften wie das Heparin besitzen.

Über die Bedeutung der Mastzellen herrscht heute noch nicht völlige Klarheit. Die genannten Autoren sind der Ansicht, daß die Mastzellen ein weitverzweigtes Zellsystem bilden, welches die Aufgabe hat, die gerinnungshemmende Substanz Heparin zu erzeugen. Nach Staemmler (1921) sollen sie, da sie meist im fibrillären Bindegewebe vorkommen, das zur Bildung der interfibrillären Kittsubstanz notwendige Mucin produzieren.

Nach der Ansicht von Asboe-Hansen (1950) sollen die Mastzellen als sekretorisches Element des Bindegewebes maßgeblich an der Produktion der Hyaluronsäure beteiligt sein. Sie werden dabei als periphere Übermittler der hormonellen Regulation angesehen.

Über das Vorkommen der Gewebsmastzellen im menschlichen Auge bei pathologischen Zuständen haben bereits die erwähnten Autoren Holmgren und Stenbeck berichtet. Uns interessiert hier das Vorkommen der Mastzellen in der Hornhaut. Auf 12 pathologische Augenfälle (Untersuchungen an enukleierten Bulbi) fanden sie in der Hornhaut selbst Mastzellen nur in 3 Fällen. (2 Fälle davon sind als fraglich anzusehen.) Einwandfrei wurden nur in einem Fall zahlreiche Mastzellen in der Hornhaut nach Ulcus serpens, 4 Monate nach der Erkrankung im Stadium der Reparation gefunden. In den beiden anderen Fällen (Glau-

kom und posttraumatische Iritis) lagen die Mastzellen bereits im Limbusgebiet der Hornhaut, wo sie auch normal vorkommen. Diese scheiden somit aus.

Über das Aussehen der Gewebsmastzellen wären noch einige Worte zu sagen[1]. Bei entsprechender Bearbeitung der Schnitte lassen sie sich sehr gut darstellen. Sie zeigen eine ziemliche Polymorphie, sowohl im Hinblick auf ihre Form als auch auf ihre Größe und ihren Granulareichtum. Wir finden runde, ovale, spindlige, langgestreckte und polygonale Formen. So werden sie in dem lockeren Gewebe der Iris und im Ciliarkörper in runder Form angetroffen, während sie in der Aderhaut, im Limbusgebiet und in der Sklera meist langgestreckt erscheinen. Die Mastzellen passen sich in ihrer Form dem Milieu weitgehendst an. Das Protoplasma füllen metachromatisch *leuchtend* purpurrote Granula aus, die so zahlreich sein können, daß sie den Zellkern verdecken. Sie können aber auch vermindert sein und liegen dann meist am Rand der Zelle.

Die Zellkerne sind blau gefärbt (nicht metachromatisch). Sie sind rund oder oval, mitunter auch nierenförmig. Die Mastzellen kommen normal im Limbus, in der Conjunctiva, Episklera, Sklera in den Opticusscheiden und der Uvea, nicht dagegen in der Cornea, Retina, Linse und im Opticus vor.

Material und Methode.

Es wurden bei der Keratoplastik gewonnene, aus der Hornhautmitte mit dem Handtrepan durchgreifend ausgestanzte Hornhautscheiben von $4^1/_2$—6 mm Durchmesser untersucht. Die Hornhautscheiben wurden 24—48 Std in 3%igem Formalin fixiert, durch aufsteigende Alkoholreihe geführt, in Paraffin eingebettet und sagittal 5 μ dick geschnitten. Die Schnitte wurden neben HE und van Gieson mit Toluidinblau und Bismarckbraun gefärbt.

Die HE- und van Gieson-Färbung wurden mit der üblichen Technik durchgeführt. Zur Toluidinblau-Färbung wurde eine $2^0/_{00}$ige wäßrige Lösung angewandt und 30 min lang gefärbt. Die Schnitte wurden direkt ohne vorherige Differenzierung in Glycerin-Gelatine eingebettet.

Zur Bismarckbraun-Färbung wurde eine 0,5%ige Weigertsche Lösung verwendet, 20 min lang gefärbt und bis zum Verschwinden der Farbwolken in 96%igem Alkohol differenziert und in Canadabalsam eingebettet. Auf das strenge Einhalten der gleichen Technik wurde großes Gewicht gelegt.

Zur Erläuterung der Untersuchungsergebnisse sei hier ein allgemeiner Hinweis, der als Richtlinie für die Beurteilung der Befunde gelten soll, vorausgeschickt. Eine quantitative Methode zur Bestimmung der Metachromasie besitzen wir leider noch nicht. Um den Grad der Veränderung der Metachromasie in den Hornhautschnitten genauer zu ermitteln, war es nötig, 4 Stufen zur Beurteilung der metachromatischen Färbung einzuführen. Und zwar wird die Metachromasie als normal, leicht reduziert, stark reduziert und aufgehoben bezeichnet. Als *normal* wird die metachro-

[1] Über die Bedeutung der Mastzellen bei verschiedenen pathologischen Zuständen des Auges wird in einer weiteren Mitteilung berichtet.

matische Färbung befunden bei einer kräftigen, rotvioletten Färbung, als *leicht reduziert* bei einer schwächeren rotvioletten gleichmäßigen Färbung oder einer unregelmäßigen Färbung, wenn innerhalb des kräftigen rotvioletten Hintergrunds fleckige oder streifige blaugefärbte Bezirke auftreten, als *stark reduziert*, wenn lediglich inselförmige metachromatische Reste vorliegen und schließlich als *aufgehoben*, wenn keine metachromatische Färbung mehr auftritt.

Die Polysaccharidfärbung mit Bismarckbraun nach dem Vorschlag von Clemens sollte gewissermaßen als Kontrolle dienen. Das mit diesem Farbstoff gefärbte Substrat stellt nach Clemens Hyaluronschwefelsäure in höchster Polymerisationsstufe dar. Es war deswegen zu erwarten, daß in den untersuchten Hornhautscheiben eine Abschwächung der Bismarckbraun-Färbung in Erscheinung treten würde.

Bismarckbraun färbt die sauren Polysaccharide braun. Die Bismarckbraun-Färbung der normalen Hornhaut sieht folgendermaßen aus: das Epithel ist hellbraun, die Zellkerne dagegen sind dunkelbraun gefärbt. Die Bowmansche und Descemetsche Membran werden homogen hellbraun, etwa wie das Epithel gefärbt. Die Substantia propria färbt sich dunkelbraun, wesentlich dunkler als das Epithel, etwa wie die Epithelzellkerne. Im Gegensatz zu den von Clemens erhobenen Befunden am Rinderauge färbt sich die Propria der menschlichen Cornea gleichmäßig braun, während die Hornhaut des Rinderauges in den oberflächlichen Schichten hellbraun ist und allmählich in den tieferen Schichten an Intensivität zunimmt. Auch hier war es erforderlich, zur Beurteilung der Befunde eine Klassifikation durchzuführen. War die Propria mit Bismarckbraun dunkler gefärbt als das Epithel, so wurde die Färbung als *normal* bezeichnet. Hatte die Propria den gleichen Farbton wie das Epithel, so wurde *leichte Abschwächung*, war sie dagegen heller als das Epithel, so wurde *starke Abschwächung* erkannt.

Mit obengenannten Methoden wurden insgesamt 50 Hornhautscheiben bei verschiedenen Hornhauterkrankungen untersucht. Da im einzelnen nicht über jeden Fall berichtet werden kann, erwies es sich als zweckmäßig, die Krankheitsfälle in Gruppen zusammenzufassen.

Das vorliegende Material ergab folgende Gruppeneinteilung:

Gruppe 1. Ausgang bei entzündlicher Veränderung der Hornhaut.

Gruppe 2. Hornhautdystrophien.

Gruppe 3. Traumatische Hornhautveränderungen.

Gruppe 4. Keratoconus.

Erste Gruppe: *Ausgang bei entzündlichen Hornhautveränderungen* (29 Fälle). In dieser Gruppe wurden Fälle von Keratitis scrofulosa (5 Fälle) Keratitis parenchymatosa (1 Fall), Rosacea-Keratitis (10 Fälle), Hornhauttrübungen nach Geschwüren (4 Fälle), Hornhautleukom nach Gonoblenorrhoe (1 Fall) und Narben nach Hornhautentzündungen anderer Art (8 Fälle) zusammengefaßt.

Mit der Toluidinblaufärbung wurde in den Hornhautschnitten 3mal normale, 13mal leicht reduzierte, 11mal stark reduzierte und 2mal aufgehobene Metachromasie gefunden. Der schwerste destruktive Prozeß wurde bei Leukom nach Gonoblenorrhoe festgestellt.

Mastzellen fanden sich in 20 Fällen, keine dagegen in 9 Fällen.

Klare Transplantateinheilungen wurden 13mal beobachtet, Eintrübungen in 16 Fällen.

Bei den Wirtshornhäuten, die eine normale oder leicht reduzierte Metachromasie zeigten (16 Fälle), heilten 13 klar ein, und nur 3 trübten sich. Bei den Wirtshornhäuten, die eine aufgehobene oder eine stark reduzierte Metachromasie aufwiesen (13 Fälle) trübten sich 12 Transplantate und nur eins blieb klar.

Ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen der Mastzellen in der Hornhaut und dem Erfolg der Keratoplastik ist nicht so deutlich zu ersehen. Bei den Fällen ohne Mastzellen (9 Fälle) sind 6 klare und 3 trübe Transplantate zu verzeichnen. Bei den Wirtshornhäuten, die Mastzellen aufwiesen (20 Fälle), kam es 7mal zu klaren Einheilungen, 13mal zur Eintrübung des Transplantates.

Zweite Gruppe: *Hornhautdystrophien* (7 Fälle). Fünf Fälle zeigten eine typische knötchenförmige Dystrophie; bei einem Fall bestand gleichzeitig eine Epitheldystrophie und 1 Fall bot ein kombiniertes Bild einer Hornhautdystrophie mit entzündlichen Veränderungen.

Mit der Toluidinblaufärbung wurde 1mal normale, 4mal leicht reduzierte und 2mal stark reduzierte Metachromasie ermittelt. Mastzellen kamen nicht zur Beobachtung. Klare Einheilung des Transplantates erfolgte 4mal und 3mal trübte sich der Pfröpfling. *Die Fälle mit normaler und leicht reduzierter Metachromasie ergaben bis auf einen Fall klare Transplantate.*

Dritte Gruppe: *Traumatische Hornhautveränderungen* (11 Fälle). In dieser Gruppe sind Verätzungen der Hornhaut (8 Fälle), Verbrennungen der Hornhaut (1 Fall), Übersplitterung der Hornhaut nach Explosion (1 Fall), Hornhautperforation mit nachfolgender Infektion (1 Fall) zusammengefaßt.

Von den 11 Fällen dieser Gruppe heilten nur 2 Transplantate klar ein, und zwar die Verbrennung und die Übersplitterung der Hornhaut. Bei den Kalkverätzungen trübten sich dagegen alle ein, ebenso das Transplantat bei der Hornhautverletzung.

Betrachten wir nun das Verhalten der Metachromasie. *Bei sämtlichen Kalkverätzungen zeigte die Hornhaut eine stark reduzierte bis aufgehobene metachromatische Reaktion; die Wirtshornhäute der beiden günstigen Fälle hatten dagegen nur eine leicht reduzierte chromotrope Substanz.*

Mastzellen wurden in 10 Hornhäuten gefunden. Bei einer relativ frischen Kalkverätzung fehlten sie. Die alten Verätzungen zeigten dagegen Mastzellen in großer Zahl (+ + +). Bei den günstigen Fällen waren nur spärliche Mengen von Mastzellen (+) festzustellen.

Vierte Gruppe: *Keratoconus* (3 Fälle). Zu dieser Gruppe zählen 2 Patienten. Bei einem mußte der Eingriff wiederholt werden, da bei der ersten Keratoplastik durch technische Fehler bei der Abtragung der Fixationsdecke eine Ausstoßung des Transplantates durch Wundsprengung erfolgte. Dasselbe wieder eingesetzte Transplantat trübte sich

ein. Es wurden also 3 Hornhautscheiben untersucht. *Die Metachromasie war in allen Fällen normal, Mastzellen wurden keine gefunden. Die Einheilung erfolgte 2mal klar und 1mal wurde das Transplantat infolge der eingetretenen Komplikation trüb.*

Zusammenfassend wurden bei 50 Keratoplastiken 20 klare Transplantateinheilungen erzielt (30 Transplantateintrübungen). Die metachromatische Reaktion der Wirtshornhaut war normal oder fast normal in 26 Fällen, stark reduziert oder aufgehoben in 24 Fällen.

Die *metachromatische Toluidinblaufärbung* zeigt neben der Metachromasie der Hornhaut die feingeweblichen Veränderungen des Epithels, der homogenen Membranen und der Substantia propria. An der letzteren sind zellige Infiltrationen, Gefäßwucherungen, Auflockerung der Lamellen und Einlagerungen amorpher Substanzen deutlich zu erkennen. Die Metachromasie und ihre Abstufungen sind durch die verschiedenen Farben (rot-blau) und ihre Intensität leicht abzulesen.

Die *Polysaccharidfärbung mit Bismarckbraun* ist nur für extreme Fälle zu verwerten. Für feinere Nuancen scheint die Methodik nicht genug exakt zu sein. Als Vergleich steht uns bei der Auswertung lediglich die Veränderung der Intensität der braunen Farbe zur Verfügung. Diese ist schwerer abzuschätzen als die rot-blau-Komponenten bei der metachromatischen Toluidinblaufärbung.

Die *HE- und van Gieson-Färbungen* sind keine Färbemethoden zur histochemischen Differenzierung der Kittsubstanz der Hornhaut. Man kann aus dem histologischen Bild lediglich die feingeweblichen Veränderungen ablesen.

Vergleicht man nun die Befunde der 3 Färbemethoden miteinander (Tabelle 2), so erhält man von den untersuchten Hornhautschnitten bezüglich des Verhaltens der chromotropen Substanz folgendes Ergebnis: in 26 Hornhäuten wurde bei der Toluidinblaufärbung eine normale bis leicht reduzierte Metachromasie gefunden. In 24 Hornhäuten dagegen eine stark reduzierte bis aufgehobene färberische Reaktion, was bedeutet, daß in 24 Fällen die Hornhautkittsubstanz schwer reduziert sein müßte.

Die Bismarckbraunfärbung zeigte noch in 32 Fällen eine wenig abgeschwächte Färbbarkeit, in 18 Fällen dagegen eine bereits stärkere Abnahme der Intensität. Demnach wäre nach dieser Färbemethode nur in 18 Wirtshornhäuten eine schwere Veränderung der Kittsubstanz anzunehmen.

Die HE- und van Gieson-Färbung bringt in 36 Wirtshornhäuten relativ wenig anatomische Veränderungen, in 14 Fällen deutlich erkennbare Destruktion des Gewebes.

Aus diesem Vergleich geht hervor, daß die Toluidinblaufärbung die genaueste und empfindlichste Methode darstellt, um die Reduktion der Kittsubstanz der Hornhaut festzustellen.

Die Metachromasie der Wirtshornhaut und die Erfolge der Keratoplastik.

Wieweit besteht nun ein Zusammenhang zwischen der mit der metachromatischen Toluidinblaufärbung nachgewiesenen Reduktion der chromotropen Substanz der Hornhaut und dem Erfolg (klare Transplantateinheilung) der Keratoplastik?

Zunächst wäre noch eine prinzipielle Frage zu beantworten: kann uns die Untersuchung einer ausgestanzten Hornhautscheibe über den Zustand der Wirtshornhaut (in diesem Falle über das Verhalten ihrer chromotropen Substanz) Aufschluß geben?

Wir müssen uns dabei auch an das klinische Bild und den Spaltlampenbefund halten. Aus diesem wird dann hervorgehen, ob es bei der Ausstanzung möglich war, in angrenzendes gesundes Gewebe zu gelangen. Die Fälle mit nur auf das Zentrum der Hornhaut beschränkter Trübung sind selten. Meist handelt es sich um Hornhautveränderungen, die durch die Ausstanzung nicht ganz beseitigt werden können. Bei der Verarbeitung des Materials muß sich die Schnittführung der Präparate nach den Gegebenheiten des Spaltlampenbefundes richten, um nach Möglichkeit an den Schnitträndern die Wirtshornhaut zu erfassen. Es ist auch zu empfehlen, mehrere Schnitte aus verschiedenen Abschnitten des Präparates zu untersuchen. Sehr aufschlußreich waren hier einige Befunde bei Wiederholungen von Keratoplastiken. In 2 Präparaten war es bei der Reoperation gelungen, mit größerem Trepandurchmesser das Transplantat mit einem schmalen Ring der Wirtshornhaut auszuschneiden. Das Präparat zeigte im Bereiche des alten Transplantates eine normale Metachromasie, an den Rändern dagegen war die metachromatische Färbung stark reduziert. Diese reduzierte Metachromasie gab hier den eigentlichen Zustand der Wirtshornhaut wieder. (In meiner Aufstellung wurde das Präparat nach dem überwiegenden Teil der Metachromasie beurteilt und ist zu den prognostisch günstigen Fällen gerechnet worden. Das kann die Erklärung dafür abgeben, daß im betreffenden Fall der Erfolg ausgeblieben ist.)

Stellen wir nun die 20 klaren Einheilungen der Transplantate den 26 Wirtshornhäuten mit normaler oder leicht reduzierter Metachromasie gegenüber, so fehlt in 6 Fällen dieser Gruppe die Bestätigung meiner Theorie. Hinzu kommt noch eine klare Transplantateinheilung aus der Gruppe der stark reduzierten Metachromasie. Es sind also insgesamt 7 Fälle, die einer Erklärung bedürfen:

In 2 Fällen (Fall 29 und 48, Tabelle 1) wurde, wie bereits erwähnt, die Metachromasie des eingepflanzten Transplantates (Wiederholung der Keratoplastik) beurteilt, was zu einem Fehlschluß geführt hat. In 5 weiteren Fällen lagen technische Fehler vor, die zu Komplikationen und in deren Folge zur Eintrübung des Transplantates führten. Die technischen Fehler waren: einmal kam es zu einer Ausstoßung des Transplan-

Tabelle 1. *Befundbericht über das Untersuchungsergebnis der obengenannten Gruppen.*

Lfd. Nr.	Name des Patienten	Diagnose	Einheilung der Transplantate klar/trüb	Metachromasie normal, leicht reduziert, stark reduziert, aufgehoben	Bismarckbraun-Färbung normal, leicht abgeschwächt, stark abgeschwächt	HE- und van Gieson-Färbung leichte anatomische Veränderung schwere anatomische Veränderung	Mastzellen + spärlich + + mäßig viel + + + zahlreich
1	A. R.	Rosacea Keratitis	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	schwer	+ + +
2	B. G.	Hornhaut Leukom	trüb	aufgehoben	stark abgeschwächt	schwer	+
3	F. I.	Rosacea Keratitis	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht	—
4	F. F.	Kalkverätzung	trüb	aufgehoben	stark abgeschwächt	schwer	-
5	K. J.	Hornhautnarben bei Skrofulose	klar	leicht reduziert	stark abgeschwächt	schwer	+
6	K. G.	Leukom nach Ulcus	trüb	normal	normal	leicht	—
7	K. M.	Hornhautdystrophie	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht	—
8	K. M.	Hornhautdystrophie	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht	. .
9	K. G.	Kalkverätzung	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	schwer	+ +
10	K. P.	Kalkverätzung	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	stark	+
11	K. M.	Rosacea Keratitis	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht	+ + +
12	L. F.	Hornhautverbrennung	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht	+
13	M. E.	Hornhautnarben bei Skrofulose	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	leicht	+ +
14	N. J.	Hornhautnarben bei Skrofulose	trüb	stark reduziert	stark abgeschwächt	schwer	+ + +
15	O. J.	Kalkverätzung	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	leicht	+ + +
16	R. A.	Rosacea Keratitis	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	leicht	+ +
17	R. E.	Rosacea Keratitis	klar	normal	stark abgeschwächt	leicht	+
18	S. K.	Leukom nach Ulcus	klar	normal	normal	leicht	—
19	Sch. L.	Hornhautdystrophie	klar	normal	leicht abgeschwächt	leicht	—
20	V. E.	Rosacea Keratitis	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	schwer	+ +
21	W. E.	Kalkverätzung	trüb	stark reduziert	stark abgeschwächt	schwer	+
22	R. G.	Perforierte Verletzung	trüb	stark reduziert	stark abgeschwächt	schwer	+
23	K. E.	Xerose nach Pemphigus	trüb	leicht reduziert	stark abgeschwächt	leicht	+
24	B. G.	Keratoconus	klar	normal	stark abgeschwächt	leicht	—
25	K. K.	Verätzung	trüb	stark reduziert	stark abgeschwächt	leicht	+ + +
26	L. H.	Hornhautdystrophie	trüb	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht	—
27	L. U.	Hornhautnarben bei Skrofulose	klar	stark reduziert	stark abgeschwächt	schwer	+

28	L. M.	Hornhautnarben bei Skrofulose	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht
29	Sch. R.	Narben nach Keratitis	trüb	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht
30	K. Ch.	Kalkverätzung	trüb	stark reduziert	stark abgeschwächt	leicht
31	S. K.	Hornhauttrübung nach Ulcus	trüb	leicht reduziert	stark abgeschwächt	leicht
32	K. M.	Rosacea Keratitis	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	leicht
33	P. W.	Roacea Keratitis	klar	normal	leicht abgeschwächt	leicht
34	M. H.	Rosacea Keratitis	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	schwer
35	S. M.	Narben nach Keratitis	trüb	leicht reduziert	stark abgeschwächt	leicht
36	K. M.	Rosacea Keratitis	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht
37	F. F.	Kalkverätzung	trüb	stark reduziert	stark abgeschwächt	leicht
38	K. H.	Hornhauttrübung nach Ulcus	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	leicht
39	M. I.	Keratitis parenchymatosa	klar	leicht reduziert	stark abgeschwächt	leicht
40	G. E.	Hornhautdystrophie	trüb	stark reduziert	stark abgeschwächt	leicht
41	R. A.	Narben nach Keratitis	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	leicht
42	L. W.	Keratitis sclerotic aus	trüb	stark reduziert	stark abgeschwächt	leicht
43	K. O.	Ungeklärte Hornhautnarben	trüb	aufgehoben	leicht abgeschwächt	leicht
44	V. E.	Ungeklärte Hornhautnarben	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	stark
45	M. D.	Keratoconus	klar	normal	normal	leicht
46	J. Ch.	Hornhautdystrophie	trüb	stark reduziert	leicht abgeschwächt	leicht
47	B. G.	Keratoconus	trüb	normal	leicht abgeschwächt	leicht
48	R. A.	Narben nach Keratitis	trüb	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht
49	G. F.	Hornhautübersplitterung mit Infektion	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	stark
50	F. G.	Hornhautdystrophie	klar	leicht reduziert	leicht abgeschwächt	leicht

tates bei Keratoconus, weil der Diskus nicht genügend Halt in der stark verdünnten Hornhaut hatte (das Transplantat war zu klein gewählt worden), einmal trübte sich das Transplantat durch ein nicht zu behebendes Sekundärglaukom und in 2 Fällen war es zu ausgedehnten vorderen Synechien gekommen, die eine Spättrübung des Transplantates verursachten. Ein Fall ließ sich nicht genau klären. Vielleicht war eine mangelhafte Adaptation für die primäre Trübung verantwortlich zu machen; später kam es zu einer relativ guten Aufhellung des Transplantates. Das Klarbleiben des Hornhautpfropfes in dem einen Fall mit stark reduzierter Metachromasie der Wirtscornea wäre vielleicht dadurch zu erklären, daß der Befund des ausgestanzten Teiles nicht ganz den Zustand der Wirtshornhaut wiedergegeben hat.

Tabelle 2. *Gegenüberstellung der nach den verschiedenen Färbemethoden erhaltenen Befunde.*

Art der Färbung	Normale bis leicht reduzierte Metachromasie; normale bis leicht abgeschwächte Bismarckbraun-Färbung; leichte anatomische Veränderungen der Hornhaut	Stark reduzierte bis aufgehobene Metachromasie; stark abgeschwächte Bismarckbraun-Färbung; schwere anatomische Veränderungen der Hornhaut
Metachromatische Toluidinblau-Färbung	26	24
Polysaccharidfärbung mit Bismarckbraun	32	18
HE- und van Gieson-Färbung	36	14

Von den 20 klar eingeheilten Transplantaten war in 3 Fällen eine leichte Transplantaterkrankung eingetreten, die aber nicht zu einer endgültigen Trübung führte, sondern nach einigen Monaten wieder eine völlige Aufhellung der eingepflanzten Scheibe ergab.

Von den 29 getrübten Transplantaten zeigte mindestens die Hälfte der Fälle eine typische Transplantaterkrankung (Maladie du greffon), bei den anderen Fällen kam es von vornherein zu keiner klaren Einheilung.

Dies ist eine sehr interessante und wichtige Beobachtung. Auch die Transplantaterkrankung scheint also im wesentlichen von dem Zustand der Wirtscornea abhängig zu sein, in erster Linie von der metachromatisch nachgewiesenen Beschaffenheit der chromotropen Substanz.

Über das Vorkommen von Mastzellen in der erkrankten Wirtshornhaut.

In der normalen Hornhaut kommen nach meinen bisherigen Beobachtungen[1] im Gegensatz zu den Mitteilungen von Holmgren und Stenbeck *keine* Mastzellen vor. Sie sind lediglich im Limbusgebiet in größerer oder geringerer Menge zu finden. Wie wir dem Folgenden entnehmen werden, verhalten sie sich anders bei pathologischen Zuständen.

Von 50 untersuchten, ausgestanzten Wirtshornhäuten konnten in 31 Hornhautscheiben Mastzellen gefunden werden. Spärliche Mastzellen (+) kamen 15mal vor, mäßig zahlreiche (++) und zahlreiche (+++) kamen je 8mal vor.

Die Mastzellen wurden vorwiegend bei Hornhautveränderungen nach entzündlichen und traumatischen Erkrankungen gefunden. Bei Hornhautdystrophie, beim Keratoconus und relativ frischen Kalkverätzungen fehlten Mastzellen. Die Zahl der Mastzellen scheint mit der Dauer des Krankheitsprozesses und mit dem Gefäßreichtum der Hornhaut in

[1] Über das Vorkommen von Mastzellen im Auge bei verschiedenen Erkrankungen wird in einer besonderen Arbeit berichtet.

Zusammenhang zu stehen. Bei frischen Rundzelleninfiltrationen werden Mastzellen vermißt.

Dies konnte besonders bei frischen Infiltrationen bei Rosacea Keratitis beobachtet werden. Bemerkenswert ist das Fehlen von Mastzellen bei einem Fall von sklerosierender Keratitis, obwohl der Krankheitsprozeß schon 3 Jahre dauerte und die Hornhaut reichlich in den tiefen Schichten vascularisiert und infiltriert war. Ebenso wurden im Präparat einer Hornhaut nach Keratitis parenchymatosa keine Mastzellen vorgefunden.

Die Mastzellen zeigten eine Polymorphie bezüglich Größe, Form und Granulareichtum. Es fanden sich runde, ovale, spindlige und langgestreckte Formen. Sie konnten subepithelial, besonders bei pannusartigen Gefäßwucherungen, oder in den mittleren und tiefen Schichten, sowohl frei zwischen den Lamellen als auch in Gefäßnähe oder in den Gefäßwänden gefunden werden. Meist kamen sie in Gefäß- oder in Infiltrationsstraßen der Hornhaut vor.

Es ist somit festzustellen, daß die Mastzellen erst dann in der Hornhaut auftreten, wenn Gefäße erscheinen, was annehmen läßt, daß sie zu den Reparationsvorgängen Beziehungen haben müssen. Es scheint auch sicher zu sein, daß ihre Zahl von der Schwere des Destruktionsprozesses abhängig ist. Auf diese Weise wäre auch ihre Beziehung zu dem Erfolg der Keratoplastik zu erklären. Die Mastzellen sind nicht die Ursache der Eintrübung des Transplantates, sondern ein Symptom für das biologisch ungünstige Terrain.

Zusammenfassung.

Bei 50 ausgeführten Keratoplastiken wurde die Kittsubstanz (chromotrope Substanz) der ausgestanzten, pathologisch veränderten Wirtscornea mit Hilfe der metachromatischen Toluidinblau-Färbung untersucht. Zur Kontrolle der Befunde diente die Polysaccharidfärbung mit Bismarckbraun und die HE- und van Gieson-Färbung.

Es stellte sich heraus, daß die metachromatische Toluidinblau-Färbung die eindeutigsten Resultate liefert.

In 26 Fällen wurde eine normale bis leicht reduzierte, in 24 Fällen eine stark reduzierte bis aufgehobene Metachromasie gefunden. Die schwerste Reduktion der Kittsubstanz (chromotropen Substanz) wurde bei den Kalkverätzungen der Hornhaut und beim Leukom nach Gonoblennorrhoe festgestellt.

Es konnte nachgewiesen werden, daß der Erfolg der Keratoplastik (abgesehen von technischen Fehlern oder Komplikationen wie Sekundärglaukom) in erster Linie von der Qualität und der Quantität der Kittsubstanz (chromotropen Substanz) abhängt.

Bei stark reduzierter oder aufgehobener Metachromasie ist ein Klarbleiben des Transplantates praktisch nicht möglich. Es konnte eine fast völlige Übereinstimmung der Befunde ermittelt werden.

Mastzellen sind in pathologisch veränderten Hornhäuten vor allem bei langwierigen, narbigen Prozessen mit Vascularisation der Hornhaut kein seltener Befund. Sie scheinen eine Bedeutung für den Reparationsvorgang zu haben.

Die metachromatische Toluidinblau-Reaktion der ausgestanzten Wirtshornhaut bei der Keratoplastik kann als sicherer Test für die Prognose dienen.

Für die sorgfältige Ausführung der histologisch-technischen Arbeiten spreche ich der technischen Assistentin Frl. Ruth Boelke meinen besten Dank aus.

Literatur.

Asboe-Hansen: Acta dermato-vener. (Stockh.) **30**, 221, 338 (1950). — Ann. Rheumat. Dis. **9**, 149 (1950). — Clemens, H. J.: Über die Kittsubstanz in der Propria corneae des Rindes. Diss. Berlin 1951. — Heringa, G. C.: Aus dem histologischen Laboratorium Amsterdam mit Arbeiten von K. van Walbeck, H. Neumann, J. H. C. Ruyter, J. E. Winkelmann u. A. van den Hooff. Juli 1950. — Holmgren u. Stenbeck: Acta ophthalm. (Københ.) **18**, H. 3/4 (1940). — Holmgren u. Wilander: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **42**, 242 (1937). — Jorpes, Holmgren u. Wilander: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **42**, 279 (1937). — Meyer, K.: Physiologic. Rev. **27**, 3 (1947). — Staemmler: Frankf. Z. Path. **25**, 391 (1921).

Prof. Dr. G. Günther, Greifswald, Univ.-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 197—206 (1953).

Aus der Augenklinik der Universität München
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Dr. e. h. K. Wessely).

Zur Wirkungsweise der Elliotschen Trepanation.

Von
Hanns-Jürgen Merté.

Elliot war bei der Entwicklung seiner Trepanation — ebenso wie andere Autoren fistelbildender Operationen bei der Ausarbeitung ihres Verfahrens — von dem Gedanken geleitet worden, zur Herabsetzung des intraocularen Druckes für das Kammerwasser einen ständigen künstlichen Abflußweg aus dem Bulbus heraus zu schaffen (Wessely). Die allgemein akzeptierte Vorstellung einer dauernden Filtration intraocularer Flüssigkeit durch das Bindehautkissen schien dabei zutreffend gewesen und durch die überwiegende Zahl guter Resultate bestätigt zu sein. Es sind aber in neuerer Zeit auch Stimmen laut geworden, die der direkten Fistelwirkung keine so entscheidende Bedeutung zuerkennen wollen. In der Tat darf man nicht ganz übersehen, daß der doch recht erhebliche Eingriff an einem so differenzierten Organ, wie es das menschliche Auge ist, vielleicht verschiedenerlei Reaktionen auszulösen vermag. Möglichkeiten dafür sind eine ganze Reihe gegeben. Sicher können durch die Operation auch auf nichtmechanischem Wege Einflüsse auf die Tension ausgeübt werden, wenigstens in der ersten Zeit nach ihrer Durchführung. Dabei ist es zunächst ziemlich belanglos, ob die Einwirkung auf die intraoculare Zirkulation unmittelbar am Organ selbst oder an einem etwaigen Zwischenhirnzentrum bzw. an dazwischenliegenden Stationen der nervösen Leitung stattfinden mag.

So sind insbesondere neuerdings hypothetische Vorstellungen entwickelt worden, nach denen der drucksenkende Effekt der Operation hauptsächlich auf neurovasculäre Umstimmungen zurückgeführt werden soll. Vor allem François hat sich in den letzten Jahren mit dieser Frage beschäftigt. Er glaubt den Hauptteil der Wirkung der Trepanation der dabei erfolgenden Irritation der Uvea durch Einklemmung von Teilen derselben in die Bulbushülle beimessen zu müssen und begründet seine Ansichten mit Beobachtungen, die er bei Nachuntersuchungen von Augen mit fistelbildenden Operationen machen konnte. Er fand nämlich unter etwa 40 gonioskopierten Augen mit Elliotscher Trepanation nur 3, bei denen die Öffnung nicht verlegt war. Der Autor nahm diese Kontrollen nach Ablauf mehrerer Jahre vor, da er Nachprüfungen nach früherer Zeit keine Bedeutung bezüglich einer zuverlässigen Beurteilung des Operationserfolges beimaß.

Die Verlegung des Trepanationsloches war nach den Angaben von FRANÇOIS bei seinen Fällen vorwiegend durch Einklemmung von Iris, insbesondere ihrer bei der Iridektomie nicht vollständig entfernten Wurzel, oder von Ciliarfortsätzen, also Uveaanteilen, bedingt. Außerdem sollen zuweilen Bindegewebswucherungen sowie Linsenvorfall die Durchgängigkeit aufgehoben haben. Gelegentliche histologische Nachprüfung hat dem Autor diese Feststellungen bestätigt. Die genannten Ursachen des Verschlusses können nach seinen Erhebungen einzeln oder gemeinsam auftreten. Die Einklemmungen werden von ihm auf zu schnelle Druckentlastung bei der Operation zurückgeführt. Nach seiner Ansicht können auch Organisation von Exsudat, sowie Synechien des Kammerwinkels oder zwischen Linse und Umgebung des Trepanationsloches dabei eine Rolle spielen.

Trotz verschiedenartiger Verlegungen des Trepanationsloches konnte FRAÇNOIS bei 22 von 27 Fällen den gewünschten drucksenkenden Effekt beobachten. Dieser soll daher nicht auf vorwiegend mechanischen Einfluß zurückzuführen sein. Ähnlich der Iridenkleisis wird der ELLIOTschen Trepanation eine Wirkungsweise zugesprochen, die durch neurovasculäre Umstimmung in der Uvea, also reflektorisch bedingt sei. Das gonioskopische Bild eines gewöhnlichen Elliot erscheint dem Autor auch dem der Iridenkleisis sehr ähnlich, ja oft von ihm nicht unterscheidbar. Da nun die von ihm als hauptsächlich wirksam angesehene Uveaeinklemmung in die Sklera mit Hilfe der Iridenkleisis planmäßig vorgenommen wird, bei der Trepanation aber nur zufällig eingetreten und unvollkommen ist, zieht FRANÇOIS erstere Operationsmethode der letzteren vor.

Die entscheidende Bedeutung dieses Problems für die operative Glaukomtherapie ist offensichtlich. Sie verlangt eine feste Fundierung der geäußerten Anschauungen, soll aus ihnen mit Berechtigung die vom Autor vorgeschlagene praktische Konsequenz gezogen werden. Deshalb erscheint die Nachprüfung der Allgemeingültigkeit der gemachten Angaben dringend erforderlich.

Die Richtigkeit der Hypothese wird von VAN BEUNINGEN stark bezweifelt und durch seine Untersuchungsergebnisse wohl erheblich erschüttert. Mehr als die Hälfte der 62 von ihm kontrollierten Augen verfügte über ein freies Trepanationsloch bei normalisierter Tension und entspricht demnach nicht den Voraussetzungen von FRANÇOIS. SUGAR hält auf Grund seines Materials für die Hauptursache von Mißerfolgen beim Elliot die Verstopfung der Trepanationslücke durch die Iris, Ciliarfortsätze, durch die Linse oder durch Skleralgewebe. Nach seiner Ansicht ist die Durchgängigkeit der neugeschaffenen Öffnung für den Erfolg ausschlaggebend. Die Mitteilungen beider Autoren ergänzen sich also gewissermaßen und scheinen der Hypothese von FRANÇOIS die Grundlagen zu entziehen. Während nämlich einerseits VAN BEUNINGEN

eine große Zahl druckregulierter Augen ohne Uveaeinklemmung, die ja die neurovasculäre Umstimmung hervorrufen soll, feststellen konnte, fand andererseits Sugar, daß die Einlagerung von Iris oder Ciliarfortsätzen in die Skleralöffnung geradezu den erwünschten Erfolg verhindert. Aus der II. Augenklinik in Wien berichtete Brausewetter-Köppner von einer deutlichen Überlegenheit des Elliot über die Iridenkleisis bezüglich der drucksenkenden Wirkung. Diese ist hier also nicht durch planmäßig gewollte Iriseinklemmung mit größerer Sicherheit als durch die Trepanation mit vielleicht zufällig vorhandener Uveaverwachsung erreicht worden, wie das von François angenommen worden ist. Die Erhebung stellt ein weiteres Argument gegen die Vermutung neurovasculärer Umstimmung infolge Uveaeinklemmung als Ursache des angestrebten Operationseffektes dar. Diese drei Beispiele aus der Literatur habe ich angeführt, weil sie mir, jedes für sich, in besonders charakteristischer Weise das Problem zu beleuchten scheinen.

Um selbst zu der aufgeworfenen Frage auf Grund eigener Erfahrungen Stellung nehmen zu können, haben wir, soweit möglich, die an unserer Klinik seit 1946 nach Elliot operierten Augen einer Nachuntersuchung unterzogen. Deren Ergebnis scheint im Hinblick auf das in Rede stehende Problem nicht uninteressant und sei deswegen hier mitgeteilt.

Den Forderungen von François nach nicht zu frühzeitiger Beurteilung entsprechend sind im folgenden nur Fälle berücksichtigt, bei denen die Operation zur Zeit der Kontrolle über 2 Jahre zurücklag. Die genioskopische Untersuchung wurde an der Zeiß-Opton-Spaltlampe in Verbindung mit dem Goldmannschen Kontaktglas vorgenommen. Die Tensionsmessungen erfolgten mit dem Schiötz-Tonometer. Bezüglich der Druckhöhe habe ich die 4 Kategorien folgendermaßen abgegrenzt: Hypotonisch unter 15 mm Hg, normalisiert 15—25 mm Hg, im Bereich der oberen Grenze der Norm 26—30 mm Hg, hypertonisch über 30 mm Hg. Einen Bereich der oberen Grenze der Norm habe ich deswegen als Kolumne in das Schema eingefügt, weil die Tension nach Elliot eigentlich niedriger als 26—30 mm Hg sein soll, andererseits aber die Funktionen sich häufig über Jahre bei diesem Druck unverändert erhalten, die Normalisierung also gelungen zu sein scheint. In den folgenden Tabellen sind die Patientenaugen nach dem Zeitpunkt der Operation jahrgangsweise zahlenmäßig erfaßt und nach dem Zustand des Trepanationsloches, dem Aussehen des Sickerkissens und der Höhe der Tension in die einzelnen Gruppen eingereiht.

Zwischen den Ergebnissen der einzelnen Jahrgänge besteht, wie man sieht, kein grundsätzlicher Unterschied. Man kann demnach wohl sagen, ein nach Ablauf von 2—3 Jahren erreichter postoperativer Status darf im allgemeinen als Endzustand bezüglich eines nachträglichen Verschlusses der Trepanationsöffnung und der Wirkung des Eingriffes auf

Tabelle 1. *Gesamtzahl der 2—3 Jahre nach Vornahme der* ELLIOTschen *Trepanation nachuntersuchten Augen: 21.*

Trepanationsloch nach gonioskopischem Befund					*Sickerkissen* nach äußerlicher Inspektion		*Tension* nach Messung mit Schiötz-Tonometer			
völlig oder fast völlig frei	teilweise verlegt, aber immer noch eine zumindest kleine freie Öffnung vorhanden	völlig verlegt durch Bindegewebe	verlegt durch Linse, Ciliarfortsätze, Iris	gonioskopisch nicht untersuchbar	ausgebildet	nicht ausgebildet	normalisiert	obere Grenze	hypertonisch	hypotonisch
13	0	6	0	2	19	2	16	2	3	0
								zusammen 5 nicht voll normalisiert		

Tabelle 2. *Gesamtzahl der 3—4 Jahre nach Vornahme der* ELLIOTschen *Trepanation nachuntersuchten Augen: 22.*

Trepanationsloch nach gonioskopischem Befund					*Sickerkissen* nach äußerlicher Inspektion		*Tension* nach Messung mit Schiötz-Tonometer			
völlig oder fast völlig frei	teilweise verlegt, aber immer noch eine zumindest kleine freie Öffnung vorhanden	völlig verlegt durch Bindegewebe	verlegt durch Linse, Ciliarfortsätze, Iris	gonioskopisch nicht untersuchbar	ausgebildet	nicht ausgebildet	normalisiert	obere Grenze	hypertonisch	hypotonisch
13	3	4	0	2	17	5	18	1	2	1
								zusammen 4 nicht voll normalisiert		

Tabelle 3. *Gesamtzahl der 4—5 Jahre nach Vornahme der* Elliotschen *Trepanation nachuntersuchten Augen: 29.*

Trepanationsloch nach gonioskopischem Befund					*Sickerkissen* nach äußerlicher Inspektion		*Tension* nach Messung mit Schiötz-Tonometer			
völlig oder fast völlig frei	teilweise verlegt, aber immer noch eine zumindest kleine freie Öffnung vorhanden	völlig verlegt durch Bindegewebe	verlegt durch Linse, Ciliarfortsätze, Iris	gonioskopisch nicht untersuchbar	ausgebildet	nicht ausgebildet	normalisiert	obere Grenze	hypertonisch	hypotonisch
15	5	4	0	5	28	1	21	1	1	6
								zusammen 8 nicht voll normalisiert		

Tabelle 4. *Gesamtzahl der 5—6 Jahre nach Vornahme der* Elliotschen *Trepanation nachuntersuchten Augen: 34.*

Trepanationsloch nach gonioskopischem Befund					*Sickerkissen* nach äußerlicher Inspektion		*Tension* nach Messung mit Schiötz-Tonometer			
völlig oder fast völlig frei	teilweise verlegt, aber immer noch eine zumindest kleine freie Öffnung vorhanden	völlig verlegt durch Bindegewebe	verlegt durch Linse, Ciliarfortsätze, Iris	gonioskopisch nicht untersuchbar	ausgebildet	nicht ausgebildet	normalisiert	obere Grenze	hypertonisch	hypotonisch
21	3	8	0	2	28	6	27	3	3	1
								zusammen 7 nicht voll normalisiert		

Tabelle 5. *Gesamtzahl der 2—6 Jahre nach Vornahme der* ELLIOTschen *Trepanation nachuntersuchten Augen: 106.*

Trepanationsloch nach gonioskopischem Befund					*Sickerkissen* nach äußerlicher Inspektion		*Tension* nach Messung mit Schiötz-Tonometer			
völlig oder fast völlig frei	teilweise verlegt, aber immer noch eine zumindest kleine freie Öffnung vorhanden	völlig verlegt durch Bindegewebe	verlegt durch Linse, Ciliarfortsätze, Iris	gonioskopisch nicht untersuchbar	ausgebildet	nicht ausgebildet	normalisiert	obere Grenze	hypertonisch	hypotonisch
62	11	22	0	11	92	14	82	7	9	8
								zusammen 24 nicht voll normalisiert		

den Augenbinnendruck angesehen werden. Nach dieser Feststellung sollen die Tabellen 1—4 in eine Tabelle 5 zusammengefaßt werden, um den Gesamtüberblick zu erleichtern.

Bezüglich der hier in erster Linie interessierenden Frage resultiert also: 65% der an unserer Klinik nach ELLIOT operierten, gonioskopisch nachuntersuchten Augen besaßen noch nach Jahren ein offenes, 12% ein teilweise offenes, d. h. insgesamt 77% ein mehr oder weniger durchgängiges Trepanationsloch und nur in 23% der Fälle war es verlegt. Der Verschluß der Trepanationsöffnung war fast immer durch verhältnismäßig lockeres, weißes Bindegewebe verursacht, das eine Filtration ohne weiteres ermöglichte, ja vielleicht durch eine Dochtwirkung sogar verstärkte. Auch Sickerkissenausbildung und Drucksenkung waren in diesen Fällen zumeist als gut zu bezeichnen. Sie unterschieden sich jedenfalls in dieser Beziehung nicht wesentlich von denen mit durchgängiger Trepanationsöffnung, wie die beiden folgenden Tabellen zeigen. Man könnte im Gegenteil für die bindegewebig verlegten Skleralücken aus unserer Zusammenstellung eher eine günstigere Wirkung bezüglich der Drucknormalisierung herauslesen, was natürlich auf einem durch zu kleine Zahlen bedingten Zufall beruhen kann (Tabelle 6 und 7).

Um die Verhältnisse klarer zum Ausdruck zu bringen, wurden die Werte der zweiten Tabelle noch in Prozentsätze umgerechnet (Tabelle 8).

Bei gonioskopischer Untersuchung im Trepanationsloch vorgefundenes lockeres Bindegewebe muß demnach also nicht den Kammerwasserabfluß verlegen und eine Minderung des tensionsregulierenden Effektes verursachen. Die Senkung des

überhöhten Druckes kann bei unseren Fällen nicht durch neurovaskuläre Umstimmung infolge Uveaeinklemmung erklärt werden. Die anderwärts zum Teil häufig beobachteten Ciliarfortsatz- und Linseneinlagerungen bekamen wir nicht ein einziges Mal zu Gesicht. Nur 5mal fand ich die Anheftung eines Irisschenkels am Rande der Trepanation, wobei in einem Fall außerdem eine Verlegung der Öffnung durch lockeres Bindegewebe festzustellen war. In einem Auge war dabei gleichzeitig noch eine Verbindung zwischen der Kante des Trepanationsloches und einem Kolobomschenkel durch einen pigmenthaltigen Bindegewebsstrang vorhanden. Bei weiteren 11 Fällen sah man strangförmige Bildungen zur Gegend der Trepanationsöffnung ziehen, ohne diese zu verschließen. Die Bindegewebsstränge gingen in 10 Augen vom Ciliarkörper und in 2 von einem Irisschenkel aus. Sie waren in 2 Augen pigmentfrei, in den übrigen pigmenthaltig. Die genannten Fälle waren die einzigen, in denen das Trepanationsloch in irgendeine sichtbare Beziehung zu Uveaanteilen getreten ist, wenn man von den 8mal festgestellten geringen Ablagerungen freien Pigmentes an seiner Begrenzung absehen will (Tabelle 9).

Tabelle 6. *Sickerkissen nicht in typischer Weise ausgebildet.*

Trepanation durchgängig	Trepanation verlegt	Trepanation nicht einsehbar
7	6	1

Tabelle 7.

Tension	Trepanation offen	Trepanation teilweise verlegt	Trepanation verlegt	Trepanation gonioskopisch nicht untersuchbar	Zusammen
Hypotonisch	4	3	1	0	8
Normalisiert	51	7	19	5	82
Obere Grenze	4	0	1	2	7
Hypertonisch	3	1	1	4	9
Zusammen	62	11	22	11	106

Tabelle 8.

Tension	Trepanation offen %	Trepanation teilweise verlegt %	Trepanation verlegt %
Hypotonisch	7	27	5
Normalisiert	81	64	85
Obere Grenze	7	0	5
Hypertonisch	5	9	5
Zusammen	100	100	100

Im ganzen gesehen ergibt sich aus unserem Material kein Anhalt für die Hypothese der neurovasculären Wirkung des Eingriffes über die Uvea infolge Einklemmung derselben. In dieser Frage möchte ich mich

Tabelle 9. *Synechienbildungen am Trepanationsloch.*

Unmittelbare Verwachsung mit Teilen von			Verbindung durch pigmenthaltige Bindegewebsstränge mit			Verbindung durch pigmentfreien Bindegewebsstrang mit			Ablagerung freien Pigments am Trepanationsrand
Linse	Ciliarkörper	Iris	Linse	Ciliarkörper	Iris	Linse	Ciliarkörper	Iris	
0	0	5	0	8	2	0	2	0	8

bis zu einem gewissen Grade den Anschauungen VAN BEUNINGENS anschließen. Er hält eine vorübergehende Schockwirkung mit Drucksenkung auf dem von FRANÇOIS angegebenen Wege kurz nach dem operativen Eingriff für möglich, glaubt aber nicht an eine Dauerregulierung in der vermuteten Weise. Er ist im Gegenteil der Ansicht, daß der Vorfall von Uveaanteilen eher nachteilig auf den Operationseffekt wirkt. Zu letzterem kann ich nicht Stellung nehmen, da bei uns keine entsprechenden Fälle vorkamen. Die Annahme erscheint aber durchaus einleuchtend, daß durch einen Prolaps die Verwachsung der Öffnung gefördert wird. Sollte der Erfolg der ELLIOTschen Trepanation vorwiegend neurovasculär bedingt sein, so wäre nach den Theorien der Neuralpathologie an sich ein länger als nur über eine kurze postoperative Zeitspanne sich erstreckender Effekt denkbar, aber relativ schwer eine über viele Jahre währende, stets gleichmäßig einwandfreie Drucksenkung mit Funktionserhaltung, wie sie in der überwiegenden Zahl unserer Fälle — zudem ohne Uveaeinklemmungen — vorliegt. Unsere Ergebnisse scheinen darum doch durchaus für eine direkte Fistelwirkung im eigentlichen Sinn des Wortes zu sprechen. Diese braucht nach unseren Befunden aber keineswegs durch Einwucherung von lockerem Bindegewebe in die Trepanationsöffnung in ihrem Funktionieren beeinträchtigt zu werden. Ein gonioskopisch nicht als frei von Einlagerungen erscheinender Skleralkanal kann ohne weiteres eine tadellose Druckregulierung ermöglichen.

Nur am Rande möchte ich dazu noch einige Einzelbeobachtungen erwähnen, allerdings ohne sie etwa zu Erklärungen heranziehen zu wollen. Unter den von mir untersuchten glaukomatösen Augen fand ich bei einem nach Kataraktextraktion einen Teil der Iris in den Skleralschnitt eingewachsen. Es besteht hier also eine Einklemmung eines Uveaanteiles, die ja auf neurovasculärem Wege druckregulierend wirken soll. Aber gerade dieses Auge war nicht normalisiert, seine Funktionen waren verfallen. Diese Beobachtung besagt als Einzelfall freilich gar nichts, wenn sie auch auffallend ist. Sie paßt aber gut zu den oben erwähnten Feststellungen SUGARS, der bei Iris- und Ciliarfortsatzeinklemmungen in die Trepanationsstelle eine ausreichende Drucksenkung vermissen mußte. Als Beispiel dafür, daß die Corneoskleralöffnung ausfüllendes lockeres

Bindegewebe den Durchtritt von Kammerwasser ohne weiteres zuläßt, soll noch ein dies in deutlicher Weise zeigender Fall angeführt werden. Bei diesem war der Kammerwinkel weitestgehend verlegt, das Trepanationsloch durch Bindegewebe zugedeckt. Das Sickerkissen war trotzdem ziemlich groß, cystisch und filtrierte sehr gut. Die Tension, die vor der Operation mit 35—40 mm Hg gemessen worden war, betrug bei der Nachuntersuchung 12 mm Hg. Eine Uveaeinklemmung war nicht sichtbar. Auch dieser Beobachtung kommt natürlich allein keine wesentliche Bedeutung zu. Sie illustriert aber unsere Feststellung, daß von 22 Augen, deren Elliotkanal verschlossen erschien, nur zwei einen über dem Bereich der Norm liegenden Druck aufwiesen.

Um den Ergebnissen meiner Untersuchungen nach allen Richtungen hin die notwendige Sicherheit zu geben, möchte ich zum Schluß mich gleich von vornherein gegen den etwaigen Einwand verwahren, die meiner Betrachtung zugrunde liegenden Fälle seien aus einem größeren Material einseitig ausgewählt. Selbstverständlich ist es nicht möglich, alle in einem längeren Zeitabschnitt operierten Patienten einer Kontrolle zu unterziehen, schon gar nicht, wenn ein Teil derselben aus größerer Entfernung gekommen war, um die Klinik zur Operation aufzusuchen. Unter den für uns zur Kontrolluntersuchung erreichbaren Kranken ist aber keine Auslese getroffen worden, sie sind alle berücksichtigt. Diejenigen Operierten, die am Sitz der Klinik wohnen, sind natürlich leichter zu erfassen und können auch der Nachprüfung besser zugeführt werden. Ich lasse deshalb eine Aufstellung von allen zwischen dem 1. 1. 46 und dem 31. 12. 48 operierten Augen, deren Träger in München ansässig sind, folgen. In dem genannten Zeitraum waren 43 in München-Stadt wohnhafte Patienten operiert worden, die sämtlich aufgefordert wurden, zur Nachuntersuchung zu erscheinen. Dabei stellte sich heraus, daß 9 inzwischen verstorben und 5 unbekannt verzogen waren. Von 3 Personen blieben wir ganz ohne Nachricht. Es konnten also 26 Patienten nachuntersucht werden. Von diesen waren insgesamt 33 Augen in dem genannten Zeitabschnitt an unserer Klinik nach Elliot operiert worden. Zwei Augen waren gonio-

Tabelle 10.

Trepanationsloch nach gonioskopischem Befund				*Tension* nach Messung mit Schiötz-Tonometer			
r oder völlig rei	teilweise verlegt, aber immer noch eine zumindest kleine freie Öffnung vorhanden	völlig verlegt durch Bindegewebe	verlegt durch Linse, Ciliarfortsätze, Iris	normalisiert	obere Grenze	hypertonisch	hypotonisch
16	7	8	0	27	2	1	1
					zusammen 4 nicht voll normalisiert		

skopisch nicht einsehbar, so daß sie hier nicht weiter berücksichtigt werden können. Demnach bleiben 31 untersuchte Augen, deren Daten in Tabelle 10 zusammengefaßt sind.

Wie man sieht, ist jedes Auge, das einer Untersuchung unterzogen werden konnte, kontrolliert worden. Die Ergebnisse dieser Nachprüfung unterscheiden sich im prinzipiellen nicht von denen, die bei der Gesamtheit aller Nachuntersuchten festgestellt worden sind.

Wenn man die im Schrifttum niedergelegten verschiedenartigen Argumente mancher Autoren gegeneinander objektiv abwägt und die eigenen Erfahrungen unserer Klinik überschaut, so muß man, glaube ich, doch zu der Überzeugung gelangen, daß einem neurovasculären Einfluß infolge Uveaeinklemmung bezüglich der druckregulierenden Wirkung der Elliotschen Operation keine so überragende Bedeutung zukommen kann, wie das von anderer Seite vermutet worden ist. Es besteht deshalb auch kein Anlaß, aus diesem Grunde einem anderen operativen Verfahren den Vorzug zu geben. Man kann vielmehr mit den erzielten Ergebnissen des Elliot beim derzeitigen Stande der operativen Glaukomtherapie sehr zufrieden sein.

Literatur.

Beuningen, E. G. A. van: Graefes Arch. **149**, 620 (1949); **151**, 541 (1951). — Brausewetter-Köppner, G.: Mbl. Augenheilk. **108**, 303 (1942). — Francois, J.: Ophthalmologica (Basel) **121**, 1 (1951). — Sugar, H. S.: Arch. of Ophthalm. **25**, 674 (1941). Ref. Zbl. Ophthalm. **47**, 300 (1942). — Wessely, K.: Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Operationslehre, 2. u. 3. Aufl., I, S. 887. 1922.

Priv.-Doz. Dr. H.-J. Merté, München, Universitäts-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 207—223 (1953).

Zum klinischen Bilde der Keratitis „nummularis".

Über das Vorkommen münzenförmiger Hornhautherde bei der Keratitis nummularis Dimmer, der Keratitis herpetica, der Zosterkeratitis und der Keratoconjunctivitis epidemica.

Von

Ernst Purtscher.

Mit 6 Textabbildungen.

Die Erfahrung lehrt, daß manche akute epitheliale Herpeskeratitis trotz energischer Behandlung nicht abheilt sondern allmählich auf das Stroma der Hornhaut übergreift und in veränderter Form monatelang weiterschwelt. Eine bekannte Form des „in die Tiefe gegangenen" Herpes ist die Keratitis disciformis (E. Fuchs), von Grüter als „herpetisch hyperplastische Hornhautdegeneration" bezeichnet, welche wegen ihres torpiden Verlaufes und ihres Ausganges in eine dichte Stromanarbe gefürchtet ist. Häufiger als zu dieser schweren tiefen Keratitis kommt es zu milderen Erkrankungen oberflächlicher Hornhautschichten, die aber bisher nur wenig beachtet wurden. Uns interessieren hier besonders Hornhautherdchen von scheiben- oder „münzenförmigem" Aussehen, wie sie im Schrifttum hin und wieder im Zusammenhang mit einer Keratitis herpetica dendritica erwähnt (Salzmann, Glees, Addario, Grüter, Jess) und manchmal auch als „Keratitis nummularis" bezeichnet werden.

Unter der auf Stellwag zurückgehenden Benennung „Keratitis nummularis" (K.n.) beschrieb zuerst die Wiener Schule (Dimmer, Salzmann, Aust, Pillat u. a.) ein wohlcharakterisiertes Krankheitsbild, das seit der ausführlichen Darstellung durch Aust als „K.n. Dimmer" bekannt ist. Diese eigenartige Erkrankung wird wohl von einzelnen Autoren als herpetisch bedingt angesehen, doch ist nach den Arbeiten der Wiener Schule nicht daran zu zweifeln, daß sie klinisch eine Hornhauterkrankung sui generis ist, unabhängig von ihrer noch unbekannten Ätiologie. Da aber die K.n. Dimmer bisher in Europa nur am Alpenostrand beobachtet wurde (Pillat), ist es verständlich, daß in anderen Gegenden andere Hornhautentzündungen, wie z. B. die Keratoconjunctivitis epidemica und manche Formen der Keratitis punctata superficialis, mit derselben Bezeichnung belegt wurden, wenn sich in ihrem Verlauf „münzenähnliche" Infiltrate bildeten. Nun werden auch Keratoconjunctivitis epidemica, Keratitis punctata superficialis und ähnliche oberflächliche Keratitiden häufig in die Gruppe der herpetischen Hornhauterkrankungen gezählt, so daß alle Grenzen zwischen den bisher erwähnten Hornhautentzündungen zu verschwimmen scheinen.

Nach ätiologischen Gesichtspunkten läßt sich also eine Unterscheidung dieser Keratitiden kaum durchführen. Wie ich mich aber besonders in den Jahren 1936 bis 1943 an dem reichen Krankengut der Grazer Klinik (unter Prof. PILLAT) immer wieder überzeugen konnte, handelt es sich um klinisch genügend klar voneinander abgrenzbare Krankheitsbilder. Es gab nur verhältnismäßig wenig Fälle, bei denen die Differentialdiagnose schwierig war. Bezüglich der K.n. Dimmer verweise ich auf die noch jetzt gültige Monographie AUSTs. Die Abgrenzung der K.n. Dimmer gegen die Keratoconjunctivitis epidemica und ähnliche Erkrankungen hat PILLAT durchgeführt. Es bleibt mir nun die Aufgabe,

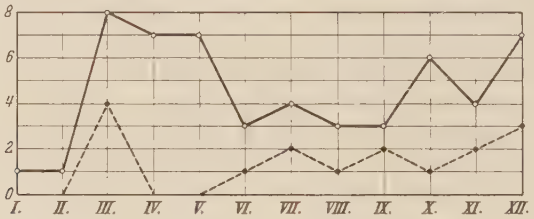


Abb. 1. Jahreszeitliche Verteilung der Fälle von Keratitis dendritica (———), davon mit „münzenförmigen" Herden (- - - - -).

die Form der herpetischen Keratitis genauer zu beschreiben, die unter dem Bilde der K.n. auftritt.

Um eine sichere Ausgangsbasis zu gewinnen, beschränkte ich meine Untersuchungen auf *54 Fälle von typischer Keratitis herpetica epithelialis dendritica* (bei 49 Patienten), die ich in den Jahren 1945 bis 1952 in meiner Ordination behandelte. An der herpetischen Natur dieser Keratitis kann wohl nicht gezweifelt werden.

Von den 49 Kranken waren 20 männlich, 29 weiblich. Es waren alle Altersstufen vertreten, von 2—80 Jahren, mit besonderer Bevorzugung des Alters über 45 Jahre. Die jahreszeitliche Verteilung der Krankheitsfälle zeigt die für Herpes bezeichnende Häufung im Frühjahr und Spätherbst (Abb. 1). Die Fälle, in deren späterem Verlauf münzenförmige Herde auftraten, sind besonders hervorgehoben und folgen im allgemeinen dieser Kurve: Ein auffälliger Unterschied gegenüber der K.n. Dimmer mit ihrem Maximum im Spätsommer, bzw. Minimum im Frühling (AUST, SALZMANN).

Die *Behandlung der Keratitis dendritica* wurde in der Regel folgendermaßen vorgenommen: Touchierung der erkrankten Stelle mit 5% Jodtinktur, Abschabung des Epithels bis weit ins Gesunde, nochmalige Jodätzung oder Abreibung mit Jodoformstaub, Atropininstillation, Einstreichen von Jodoformsalbe, Verband.

Der *Heilungsverlauf der Keratitis dendritica nach Ätzbehandlung* zeigt auffallende Verschiedenheiten. Aus den mir zur Verfügung stehenden Fällen lassen sich unschwer einige bezeichnende Krankheitsabläufe abgrenzen, wobei besonders auf das Auftreten „münzenförmiger" Herde geachtet werden soll:

1. *Glatte Heilung* (29 Fälle). Der Epitheldefekt nach Abrasio heilt in wenigen Tagen ab, wobei die Epithelisierung gegenüber der Norm manchmal deutlich verzögert zu sein scheint. An der Ätzstelle ist oft noch durch einige Tage eine zarte diffuse (ödematöse) Trübung der vordersten Hornhautschichten wahrzunehmen. Bei Beobachtung im regredienten Licht der Spaltlampe ist in der Regel auch die ursprüngliche dendritische Figur noch eine Zeitlang als schattenhafte Schliere unter dem intakten Epithel zu erkennen, wohl entsprechend der meist vorhandenen „kollateralen" Mitbeteiligung der oberflächlichen Stromaschichten an dem epithelialen Prozeß. Besteht die Erkrankung erst seit kurzem, ist mit Abheilung ohne Narbenbildung zu rechnen.

2. *Lokale Rezidive* (7 Fälle). Nach Epithelisierung der Ätzstelle wird die Herpesfigur wieder teilweise, oft nur an einzelnen Punkten, sichtbar. Das Epithel an diesen Stellen grau, gequollen, anfärbbar. Im indirekten Spaltlampenlicht erscheinen diese Stellen auffallend dunkel. Weiterbestehen des Reizzustandes. Die Behandlung besteht in Wiederholung der Ätzung und Abrasio und anderen energischen Maßnahmen (Schwitzen, Salicylate, Pyramidon, Sulfonamide, Vitamin B-Komplex, Dionin u. a.).

3. *„Runde Herde"* im Heilungsverlauf (10 Fälle). Nach dem Verschwinden der epithelialen Keratitis dendritica finden sich in ihrem Bereich noch eine oder mehrere scheibchenförmige Trübungen, meist $^1/_4$ bis $^1/_2$ mm groß, unter der Bowmanschen Membran gelegen. Sie sollen später noch genauer beschrieben werden. Sie werden erst nach Abheilung der Epithelveränderung deutlich sichtbar, zeigen manchmal in den ersten Tagen nach der Ätzbehandlung noch eine geringe Größenzunahme, haben aber keine Neigung weiter fortzuschreiten sondern bilden sich im Verlauf einiger Wochen bis Monate vollständig zurück. Ihr Verhalten erinnert also eher an die Hornhautherdchen bei der epidemischen Keratoconjunctivitis als an die K.n. Dimmer.

4. *Epitheliale Rezidive im Bereich „runder Herdchen"* (5 Fälle). Haben sich unter scheinbarer Abheilung der epithelialen dendritischen Figur die unter 3. geschilderten runden Hornhautherde gezeigt, kann es über diesen wieder zum Auftreten von Epithelherdchen kommen, meist gleichzeitig mit stärkerer Reizung des Auges oder vermehrten subjektiven Beschwerden. In meinen Fällen handelte es sich dabei stets um isolierte punktförmige grausulzige Vorwölbungen, dem bekannten Bilde der herpetischen Quellung oder Bläschenbildung des Epithels entsprechend. Es ließen sich zwei verschieden zu wertende Formen solcher Rezidive erkennen:

a) *Das Rezidiv liegt ungefähr über der Mitte* des runden Herdes und entspricht einem unter 2. beschriebenen Wiedererscheinen eines Teiles der Herpesfigur.

b) *Das epitheliale Rezidiv entwickelt sich über dem Rand* der Trübungsscheibe, außerhalb des Bereiches der früheren Herpesfigur, also nicht in direktem Zusammenhang mit dieser. Bei einer Patientin, bei der ich diesen Vorgang wiederholt beobachten konnte, vergrößerte sich an der entsprechenden Stelle gleichzeitig auch stets die darunterliegende Trübung in Form einer seichten lappigen Ausbuchtung. Die kreisrunde Form der Scheibe wurde dadurch vorübergehend unregelmäßig. Zum Unterschied von den einfachen „runden Herdchen" zeigt hier das oberflächliche Stromainfiltrat mit dieser Neigung zur Progression ein gewisses „Eigenleben", wenn auch noch in deutlichem Zusammenhang mit Epithelveränderungen. Es erscheint auch meist dichter und reicht tiefer in das Stroma, etwa $^1/_4$ der Hornhautdicke. Durch dichtere Trübung der Randteile entstehen mitunter ringförmige Bildungen, bei Abheilung ist ein Einsinken der Oberfläche ohne Exulceration zu erkennen. Das Bild erinnert also bereits an das der K.n. Dimmer.

5. *Keratitis herpetica nummularis* (5 Fälle). Hierher will ich die Fälle von „münzenförmigen" oberflächlichen Hornhautinfiltraten zählen, die im Anschluß an eine Keratitis dendritica auftraten und der K.n. Dimmer ähnlich waren. Im Gegensatz zu den bisher besprochenen, mehr oder weniger flüchtigen zarten „runden Herdchen" beobachtete ich nämlich auch mehrfach torpide scheibenförmige Trübungen, die langsam an Größe und Dichte zunahmen, durch zentrale oder randliche Verdichtungen iris- oder ringförmige Figuren bildeten und ohne Exulceration mit zarten Facettennarben ausheilten. Auf einige Befunde, die meines Erachtens eine klinische Abgrenzung gegen die K.n. Dimmer rechtfertigen, soll noch hingewiesen werden. Vorerst mögen einige kurze Krankengeschichten das Bild der K.n. herpetica verdeutlichen:

Fall 1 (Prot.-Nr. 43/44). Bei der 46jährigen Geschäftsfrau V. R. bestand seit 2 Wochen eine Entzündung des linken Auges, die im Verlauf einer fieberhaften „Grippe" aufgetreten war. Befund: Oberhalb einer zentralen Hornhautnarbe (nach Keratitis phlyctaenulosa?) eine Keratitis dendritica mit verwaschenen Konturen und starkem Hornhautödem. Auf Jod-Abrasio und Behandlung mit Atropin, Jodoformsalbe, Betaxin und heißen Umschlägen rasche Besserung, doch traten noch 1 Monat später punktförmige Rezidive auf. Nach einem weiteren Monat Abheilung. — Ein Jahr später im Anschluß an eine fieberhafte Erkrankung (Fleischvergiftung?) Auftreten von Herpes labialis und neuerlicher Entzündung des linken Auges. Befund: Typische Keratitis dendritica, diesmal unterhalb der Hornhautmitte. An dem Ort der vorjährigen Entzündung ist die Hornhaut klar. Zweimalige Jodätzung und Abrasio bringt die Herpesfigur zum Verschwinden. Wegen eines Ekzems der Lidhaut Weiterbehandlung nur mit Borsalbe und warmen Borumschlägen. Nur mehr geringer Reizzustand, doch kommt es in den nächsten Wochen noch mehrmals zu punktförmigen Epithelinfiltraten in Form kleiner sulziger, mit Fluorescin anfärbbarer Vorbuckelungen. Am Ende der dritten Woche an der erkrankten Stelle eine Gruppe runder subepithelialer Herdchen. Eine etwas größere und dichtere Trübung zeigte deutlich ihre Zusammensetzung aus mehreren kleineren Scheibchen. Über ihrer Mitte auch wieder ein kleines Epithelinfiltrat

Während die übrigen Herdchen innerhalb 4 Wochen allmählich verschwanden, war der größere Herd als nunmehr einheitliche, etwa $^1/_2$ mm große schalenförmige Trübung mit facettierter Oberfläche noch deutlich erkennbar. Eine Kontrolluntersuchung nach 4 Jahren zeigte nur mehr die oben erwähnte zentrale Phlyctaenulosa-Narbe.

Es scheinen sich also größere nummularis-ähnliche Trübungen durch *Zusammenfließen kleiner runder Herdchen* bilden zu können.

Fall 2 (Prot.-Nr. 28). Der 32jährige Mechaniker L. K. kam am 11. 7. 47 mit einer seit mehreren Tagen bestehenden Entzündung des rechten Auges. Befund: Keratitis stellata etwas unterhalb der Hornhautmitte. Jodätzung und Abrasio, 10%ige Jodoformsalbe. Am 14. 7. war die Sternfigur verschwunden, an ihrer Stelle 3 rundliche graue Fleckchen unter der Bowmanschen Membran. Am 17. 7. das Hornhautepithel intakt, die Herdchen anscheinend unverändert. Patient kam erst am 4. 8. wieder wegen neuerlicher Zunahme der Beschwerden. Es fand sich jetzt nur mehr ein einzelner rundlicher Herd, der aber sicher größer und dichter war, unscharfe Grenzen hatte und von einem deutlichen Ödem des Stromas umgeben war. Wegen Verdacht auf beginnende Keratitis disciformis wurde eine energische Behandlung (Salicylate, Schwitzen, Betaxin, Kurzwellen) eingeleitet. Trotzdem vergrößerte sich die Trübungsscheibe bis zum 11. 8. auf etwa 2 mm Durchmesser, zeigte ein dichtes Zentrum und reichte fast bis zur Mitte des Hornhautquerschnittes. In den folgenden Tagen ging jedoch die Reizung zurück, die Trübung wurde flacher und schärfer abgegrenzt. Am 19. 8. war das Auge reizfrei. Der Herd erschien nun oval, scharf begrenzt, mit eingesunkener Oberfläche und 2 weißlichen subepithelialen Pünktchen im temporalen Anteil.

Dieser Fall zeigt, daß eine Nummularis-Trübung aus einer Keratitis dendritica auch über das *Zwischenstadium einer abortiven Keratitis disciformis* entstehen kann.

Fall 3 Prot.-Nr. 42). Die 63jährige Rentnerin V. S. litt seit einigen Tagen an einer Entzündung des linken Auges. Befund: Ausgehend von einem dichten oberflächlichen Infiltrat nahe dem Limbus bei 8 Uhr eine langgestreckte, wenig verzweigte Keratitis dendritica, in horizontaler Richtung bis über die Hornhautmitte verlaufend. Nach zweimaliger Jodätzung und Abrasio war die dendritische Figur nur mehr schattenhaft sichtbar, an ihrer Stelle noch eine zarte wolkige subepitheliale Trübung. Das Infiltrat am Limbus noch deutlich, aber ebenfalls in Rückbildung. Nach 1 Monat war das Auge noch leicht gereizt, an der Stelle der verschwundenen Herpesfigur eine Gruppe von etwa 9 unscharf begrenzten und zum Teil zusammenhängenden „runden Herdchen" sichtbar. Nach weiteren 2 Wochen waren die Herdchen zu 2 größeren rundlichen Trübungen zusammengeflossen. In der Mitte der nasal gelegenen Trübung war dabei eine subepitheliale weißliche Linie sichtbar geworden, entsprechend einem Teilstück der früheren Herpesfigur. Etwa 1 Woche später war diese Linie wieder verschwunden, doch zeigten nun beide Fleckchen in ihrer Mitte je eine kleine sulziggraue Epithelprominenz. Die Trübungsscheibchen waren etwas größer und dichter geworden, ließen aber noch immer ihre Zusammensetzung aus kleineren Fleckchen deutlich erkennen. Wegen der noch andauernden leichten Reizung wurde eine dritte Jodätzung vorgenommen. Trotzdem einige Tage später über dem temporalen Herd wieder 2 graue Epithelbuckel. Weiterbehandlung mit Salben und heißen Umschlägen. Abheilung 3 Monate nach Beginn der Erkrankung.

Fall 3 zeigt also das Entstehen nummularis-ähnlicher Herde sowohl durch Vergrößerung und Verdichtung als auch durch Zusammenfließen

kleiner runder Herdchen. Bemerkenswert ist das *Rezidivieren von Epithelinfiltraten über den Herdchen* noch lange nach scheinbarer Ausheilung des Epithelprozesses. Diese Rezidive bilden meines Erachtens einen auffallenden Unterschied gegenüber der K.n. Dimmer.

Fall 4 (Prot.-Nr. 15/16). Der 51jährige Angestellte G. N. hatte vor einer Woche hoch gefiebert; anschließend Bläschenausschlag der Lippen und Entzündung des rechten Auges. Schon vor 12 Jahren hatte er angeblich eine ähnliche Augenerkrankung gehabt und war deswegen an der rechten Hornhaut geätzt worden. Befund vom 28. 7. 48: Etwas temporal von der Mitte der rechten Hornhaut eine fleckige oberflächliche Narbe. An ihrem temporalen Rande, fast bis zum Limbus reichend, eine mehrfach verzweigte Keratitis dendritica (Abb. 2a). Jodätzung und Abrasio. Wiederholung der Ätzung wegen eines Rezidivs am unteren Ende der Figur. Weiterer Heilungsverlauf nur durch mehrmaliges Auftreten kleiner grauer Epithelstippchen verzögert. Abheilung nach 3 Wochen ohne Narbe. — Im September 1949 trat im Bereich der Keratitis dendritica des Jahres 1948 eine Keratitis punctata superficialis auf (Abb. 2b), von der noch später die Rede sein soll. — 1951 kam Patient wieder mit einer Entzündung desselben Auges, aufgetreten nach einer fieberhaften Erkrankung zusammen mit Bläschen an den Lippen. Befund vom 6. 9. 51 (Abb. 2c): Keratitis dendritica etwas nasal von der Mitte der rechten Hornhaut. Isoliert davon, gegen den Limbus bei 1 Uhr, 5 punktförmige graue Epithelherdchen, ebenfalls vorgewölbt, von zartem Ödem umgeben. Jodätzung und Abrasio. Nach Epithelisierung des Substanzverlustes erschien die Herpesfigur nicht wieder, doch zeigte sich eine Gruppe „runder Herdchen", daneben einige Epithelfädchen. In den folgenden Tagen entwickelte sich eine ausgedehnte Keratitis filiformis, die nicht nur das Gebiet der Abrasio, sondern zum Teil auch die Umgebung einnahm. Erst nach 6 Wochen war die Fädchenkeratitis abgeheilt und Patient beschwerdefrei, doch fanden sich an der Stelle der früheren Herpesfigur die oberflächlichen runden Herdchen deutlich an Zahl vermehrt, größer und zum Teil konfluiert (Abb. 2d). Bemerkenswert ist, daß in der Krankengeschichte mehrmals *Neuralgien* in der rechten Augenhöhle vermerkt sind, anscheinend parallel zur Zunahme und Ausbreitung der „runden Herdchen". — Bei einer Kontrolluntersuchung im Jänner 1953 war die rechte Hornhaut bis auf die alte zarte Narbe vollkommen klar.

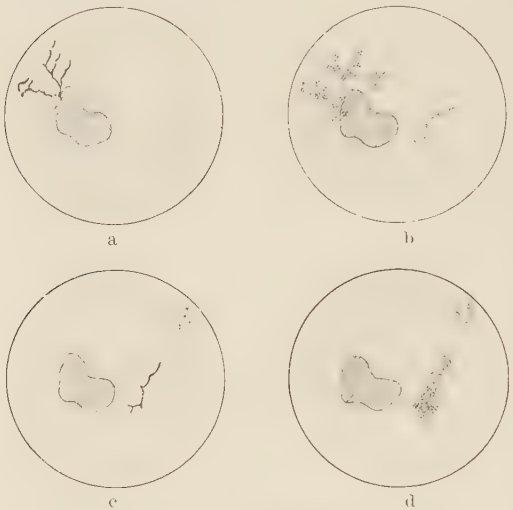


Abb. 2a—d. Fall 4. Keratitis herpetica.

Auch in diesem Falle ist also ein deutliches Weiterwachsen der „runden Herdchen" festzustellen. Die begleitenden Ciliarneuralgien kann

man im Sinne Grüters als Zeichen für das Eindringen des Virus in die Nervenplexusbahn deuten. Die Fädchenkeratitis ist hier als „metaherpetisch“ aufzufassen, d. h. als unspezifische Folgeerscheinung einer Epithelschädigung, die in diesem Falle herpetisch und traumatisch war. Die Hornhautherdchen selbst als metaherpetisch zu bezeichnen (Vogt, Addario u. a.) ist wohl unrichtig, da es sich dabei offenbar noch immer um spezifisch herpetische Erkrankungen handelt.

Fall 5 (Prot.-Nr. 25). Einen besonders langwierigen Verlauf nahm die herpetische Hornhautaffektion bei der 54jährigen K. M., die am 27. 3. 51 mit einer Keratitis dendritica des linken Auges (Abb. 3a) in meine Ordination kam. Befund: Temporal von der Hornhautmitte eine typische epitheliale Herpesfigur, darunter ein kleines unregelmäßiges Epithelinfiltrat und nahe dem Limbus bei 11 Uhr ein anscheinend schon älteres subepitheliales zartgraues Infiltrat von rundlicher Form. Jodätzung, Abrasio, Dioninsalbe. Die dendritische Figur verschwand, doch zeigten sich in den folgenden Tagen einige graue oberflächliche Scheibchen, die am 10. 4. die in Abb. 3b skizzierte Form hatten. Die subjektiven Beschwerden hatten sich zwar gebessert, doch bestanden noch mäßige Lichtscheu und Tränenfluß. Am 20. 4. an 2 Stellen über den runden Herdchen punktförmige anfärbbare Epitheltrübungen. Es wurde eine zweite Jodabreibung vorgenommen und ein Sulfothiazol-Pyramidonstoß gegeben. Weiterhin zeitweise Schmerzen. Die Herdchen vergrößern sich langsam; sie sind aus feinen grauen Pünktchen zusammengesetzt und umschließen auch vereinzelte dichtere weißliche Strichelchen. Nach einer Zeit relativen Wohlbefindens traten am 7. 6. neuerlich stärkere Beschwerden auf. Das Epithel nahm jetzt an 2 Stellen wieder Fluoresceinfärbung an, und zwar über der Mitte des größten zentralen Herdes und über dem isolierten unteren Herdchen (Abb. 3c). Einweisung in eine Augenabteilung, wo mehrmals eine Zinkätzung ausgeführt, Penicillinsalbe und Bevitol gegeben wurde. Bei der Entlassung nach 3 Wochen subjektive Beschwerden kaum geändert, das Auge noch leicht gereizt, das Epithel über den Trübungen stellenweise noch succulent. Im weiteren Verlauf verändern die Hornhauttrübungen langsam ihre Form, werden zum Teil dichter, scheibenförmig und an den Rändern durch weißliche Linien schärfer begrenzt. Immer wieder treten besonders über den Randpartien punktförmige Epithelinfiltrate auf. Am 10. 9. sind zwischen 3 Herden deutliche subepitheliale „Straßen“ zu erkennen, die sich allmählich bandförmig verbreitern und an Dichte zunehmen. Am 5. 10. ist über dem isolierten unteren Herd deutliche Dellenbildung zu beobachten, später auch über den anderen größeren Trübungen. Seit Mitte November

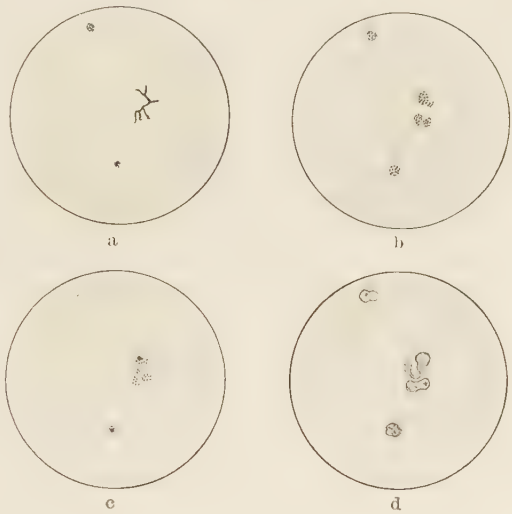


Abb. 3 a—d. Fall 5. Keratitis herpetica.

1951 keine Epithelrezidive mehr. Der letzte Befund (Februar 1953) zeigt scharf begrenzte, zum Teil wabig gezeichnete Facettennarben, deren Form und Lage Abb. 3d wiedergibt.

Wir sehen auch in diesem Falle, wie sich aus einer Keratitis dendritica unter Rückbildung der epithelialen Veränderungen oberflächliche Stromaherde entwickeln, die schließlich in mancher Hinsicht an die K.n. Dimmer erinnern. Auffällig sind die immer wieder aufschießenden punktförmigen *Epithelrezidive* sowie die dichten bogigen *Trübungsstraßen*, welche einzelne Herde miteinander verbinden und welche nicht etwa Teilen der ursprünglichen Herpesfigur entsprechen. Wie im vorigen Falle begleiten zeitweise *Ciliarneuralgien* besonders die Rezidive und das Weiterkriechen von Herden.

Epikrise.

Bekanntlich zeigt das Herpesvirus eine sehr verschiedene und auch innerhalb desselben Stammes stark schwankende Virulenz. Während es in dem einen Falle leicht gelingt, eine typische Keratitis dendritica durch milde Behandlung rasch zur Abheilung zu bringen, läßt sich in einem anderen Falle die Erkrankung auch durch energische Maßnahmen (wiederholte Ätzung und Abrasio) kaum beherrschen. Immerhin scheint eine rechtzeitige Ätzbehandlung die Virulenz zu schwächen und mit einer gewissen Sicherheit das Entstehen der gefürchteten tiefen Keratitis disciformis zu verhindern. Ich konnte jedoch unter 54 Fällen von Keratitis dendritica 14mal nach Ätzbehandlung und 2mal ohne vorherige Ätzung das Auftreten von „münzenförmigen" oberflächlichen Hornhautherden beobachten. Sie schienen durch ein, zumindest in seiner „Dermotropie", abgeschwächtes Virus hervorgerufen zu sein. Dem klinischen Verhalten nach lassen sich 2 Arten solcher Herde unterscheiden:

a) *Die „runden Herdchen"*, wie ich sie unverbindlich nennen möchte. Sie treten im Heilungsverlauf der herpetischen Keratitis auf, sind mehr oder weniger flüchtig und in ihrem Aussehen am ehesten den Hornhautinfiltraten bei der Keratoconjunctivitis epidemica vergleichbar.

b) Dichtere und größere Herde von torpidem Verlauf, an die K.n. Dimmer erinnernd und deshalb als *Keratitis herpetica nummularis* bezeichnet. Übergänge scheinen in dem Sinne vorzukommen, daß sich aus den runden Herdchen durch Vergrößerung, bzw. Zusammenfließen nummularisähnliche Trübungen entwickeln können.

In folgendem will ich versuchen, das klinische Bild dieser beiden Gruppen zusammenfassend zu beschreiben, soweit dies an Hand meiner Fälle und der spärlichen Hinweise in der Literatur möglich ist. Weitere Untersuchungen an einem größeren Krankengut werden zur Klärung der angeschnittenen Fragen notwendig sein.

„Runde Herdchen" nach Keratitis dendritica.

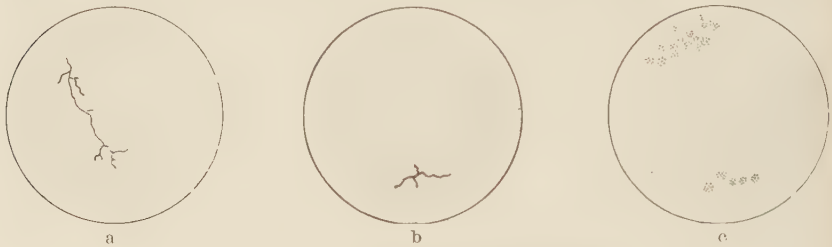
Diese in den oberflächlichsten Stromaschichten der Hornhaut gelegenen zartgrauen Trübungen finden sich bei Abheilung der epithelialen Herpeserkrankung in der Regel nur im Bereich der früheren dendritischen Figur, besonders an deren End- oder Verzweigungsstellen. Ihre Anzahl ist daher meist gering, ihre Anordnung gegeben. Sie scheinen sehr rasch zu entstehen; jedenfalls ist ihre Zahl und Größe schon in den ersten Tagen ihres Erscheinens festgelegt. Vermehrung oder Vergrößerung erfolgt nur über Epithelrezidive. Der einzelne Herd ist ein kleines, meist nur $^1/_4$—$^1/_2$ mm im Durchmesser haltendes flaches Scheibchen, das anfänglich von geringem Ödem umgeben ist. Die Trübung liegt unter der Bowmanschen Membran, ist aus feinsten grauen Pünktchen zusammengesetzt und weist später eine zarte wabige oder netzförmige Zeichnung auf. Die Oberfläche über dem Herd ist anfänglich leicht gestichelt, kaum mit Fluorescin anfärbbar, später glatt, ohne gröbere Sensibilitätsstörung. Größere Herdchen zeigen später meist schärfere Begrenzung und leichtes Einsinken der Oberfläche. Die begleitende Reizung des Auges ist sehr gering und verschwindet bald völlig. Keine Exulceration, keine Vascularisation. Iris stets frei, keine Präcipitate. Spurlose Abheilung in einigen Wochen bis Monaten.

Diese Herdchen sind also den rundlichen Hornhautinfiltraten sehr ähnlich, die im späteren Verlauf einer Keratoconjunctivitis epidemica aufzutreten pflegen. Sie unterscheiden sich von diesen hauptsächlich 1. durch ihre eindeutige herpetische Ätiologie: sie entstehen aus dem typischen epithelialen Infiltrat der Keratitis dendritica, 2. ihre Anzahl ist daher meist gering und auf ein Auge beschränkt, ihre Anordnung entspricht dem Verlauf der Herpesfigur. 3. Es fehlt der Beginn als akute Keratoconjunctivitis (Schwellungskatarrh). 4. Ihre herpetische Natur verrät sich oft durch Auftreten punktförmiger Epithelrezidive in ihrem Bereich.

Die „runden Herdchen" scheinen den oberflächlichen fleckigen Trübungen der Hornhaut zu entsprechen, die Grüter als Ausdruck des Übergreifens der Herpesinfektion auf den subepithelialen Nervenplexus beschreibt. Er konnte solche Herde auch experimentell beim Kaninchen durch subconjunctivale Depotimpfungen von Herpesmaterial erzeugen und spricht dabei von einem „Modellbild der Keratitis nummularis". Es würde sich demnach weniger um entzündliche Infiltrationen als vielmehr um nekrobiotische Vorgänge („fettsaure Eiweißgerinnung") handeln. Für eine solche Auffassung spricht in unseren Fällen wohl auch die Geringfügigkeit der subjektiven Beschwerden, die geringe Reizung des Auges sowie das Versagen jeder Therapie. Ja, ich habe sogar den Eindruck, daß Eingriffe wie Ätzung und Abrasio das Entstehen der Herdchen begünstigen, indem sie zusätzliche Zellschädigungen setzen. Denn es ist wohl anzunehmen, daß bei der Keratitis dendritica die oberflächlichen Stromaschichten von Anfang an miterkranken und leichter vulnerabel sind.

Können solche herpetische Stromaherdchen auch ohne unmittelbaren Zusammenhang mit einer akuten herpetischen Epithelerkrankung auftreten? Ich will hier kurz 2 Beobachtungen mitteilen, die dafür zu sprechen scheinen:

Fall 6 (Prot.-Nr. 6/7). Der 70jährige Pensionist C. M. kam im Oktober 1947 mit einer ausgedehnten Keratitis dendritica zur Behandlung (Abb. 4a), nachdem er 8 Tage vorher eine fieberhafte Erkrankung mit „Fieberbläschen" an den Lippen durchgemacht hatte. Abheilung nach Jodätzung und Abrasio. 2 Jahre später kam er mit der Angabe, seit 14 Tagen wieder an einer Entzündung des rechten Auges zu leiden. Er war auswärts mit Sulfothiazolsalbe und heißen Umschlägen behandelt worden. Es fand sich eine große schon in Abheilung begriffene dendritische Figur nahe dem unteren Limbus (Abb. 4b). Von der Keratitis des Jahres 1947, die von



a b c

Abb. 4a—c. Fall 6. Keratitis herpetica.

der Nähe des Limbus bei 10 Uhr langgestreckt und wenig verzweigt bis über die Mitte nach unten gereicht hatte, war nichts mehr zu sehen. Nach 14 Tagen war das epitheliale Infiltrat abgeheilt, an seiner Stelle eine Gruppe von 5 runden subepithelialen Herdchen. Auffällig war aber *eine zweite noch größere, etwa 11 Herdchen umfassende Gruppe* nahe dem Limbus temporal oben, also etwa dem einen Ende der dendritischen Figur des Jahres 1947 entsprechend (Abb. 4c). Es handelte sich um sehr zarte, verschieden große rundliche Trübungen, die zum Teil untereinander zusammenhingen und ganz dem Aussehen „runder Herdchen" entsprachen. Ein weiteres Fortschreiten konnte nicht beobachtet werden. Etwa 14 Tage später waren alle Herdchen deutlich in Rückbildung begriffen. Eine Kontrolluntersuchung nach 1 Jahr zeigte bereits eine völlig klare Hornhaut. — Bei diesem Patienten war es also nicht nur an der Stelle der Epithelerkrankung zum Aufschießen „runder Herdchen" gekommen, sondern gleichzeitig auch in einem entfernten Hornhautbezirk, bis in welchen 2 Jahre vorher eine Keratitis dendritica gereicht hatte. Es könnte sich hier vielleicht um eine allergische Reaktion in einer lokal sensibilisierten Hornhaut handeln.

Eine ähnliche Beobachtung konnte ich bei dem früher beschriebenen *Fall 4* machen: Der 51jährige G. N., der 1948 eine Keratitis dendritica im temporalen Sektor der rechten Hornhaut durchgemacht hatte, kam im September 1949 wieder wegen einer plötzlich aufgetretenen Entzündung desselben Auges. Es fand sich eine gemischte Injektion geringen Grades, Lichtscheu, keine wesentliche Sekretion. Die Hornhaut wies etwa 30 kleinste wolkige subepitheliale Herdchen auf, über denen das Epithel zart gestichelt, aber nicht anfärbbar war (Abb. 2b). Die weitaus meisten Herdchen lagen im Bereich der vorjährigen Herpesfigur und deren nächster Umgebung, nur 6 Fleckchen lagen weiter davon entfernt im nasalen Quadranten, fast zu einer Linie angeordnet. Sensibilität der Hornhaut nicht gestört. Auf Salbenbehandlung und heiße Umschläge bildeten sich die Veränderungen rasch zurück.

Nach 6 Wochen war das Auge reizfrei und von den Herdchen nur einige wenige schwach erkennbar. Als Patient 2 Jahre später wieder mit einer Keratitis dendritica (s. oben) des rechten Auges zur Behandlung kam, zeigte es sich, daß jetzt die Herpesfigur im nasalen Sektor und zwar genau an der Stelle verlief, an der 1949 die isolierte Gruppe von Herdchen vermerkt worden war! — Dieser Fall erscheint mir besonders bemerkenswert, da er eine Hornhautaffektion von der Art einer *Keratitis punctata superficialis in deutlicher Wechselbeziehung zu einer Keratitis dendritica* zeigt, die ein Jahr vorher, bzw. 2 Jahre darauf die gleiche Hornhaut befiel, so daß hier die Keratitis punctata als herpetisch angesehen werden kann.

Diese beiden Fälle sind wohl ein Hinweis auf die bekannte Tatsache, daß herpetische Erkrankungen nicht immunisieren sondern sensibilisieren, wieder im Gegensatz zur Keratitis nummularis Dimmer und zur Keratoconjunctivitis epidemica.

Keratitis nummularis herpetica.

Die oben beschriebenen „runden Herdchen" treten also plötzlich auf, entwickeln sich rasch zu ihrer endgültigen Größe und Zahl und verschwinden dann allmählich wieder vollständig. Klinisch entsprechen sie fast ganz dem Bilde, das Aust als Typus I der K.n. Dimmer beschrieben hat und das sich bei der Keratoconjunctivitis epidemica und manchen Formen der Keratitis punctata superficialis wiederfindet. Aus diesen Herdchen entwickeln sich nun manchmal größere Scheibentrübungen, die dem Typus II nach Aust, also dem eigentlichen Vollbild der K.n. Dimmer zu vergleichen sind und deshalb als Keratitis herpetica nummularis bezeichnet werden können. Während bei der K.n. Dimmer der Typus I selten gesehen wird, da sich die Frühformen dieser Erkrankung wegen der geringen Beschwerden, die sie dem Kranken bereiten, der Beobachtung entziehen, sind es bei den hier beschriebenen Hornhautveränderungen nach Keratitis dendritica gerade die nummularisähnlichen Formen, die seltener zur Entwicklung kommen. Sie entstehen aus den kleinen runden Herdchen durch langsame Größenzunahme und wohl auch Konfluenz. Die Trübungsscheibe wird dabei auch dicker und dichter, erreicht aber kaum $^1/_3$—$^1/_2$ des Hornhautquerschnittes. Anfänglich ist der Herd von einem mehr oder weniger ausgesprochenen Ödemhof umgeben und flach vorgewölbt. Später wird seine Begrenzung schärfer, manchmal durch weiße Linien betont. Das Epithel über dem Herd ist nur zur Zeit des Fortschreitens leicht gestichelt. Wie bei der K.n. Dimmer kann es auch hier durch Verdichtungen im Zentrum oder der Randteile zu kokardenförmigen Trübungen kommen. Frische und progrediente Teile sind im regredienten Spaltlampenlicht gut durch ihre dunkle Färbung zu erkennen. Keine Geschwürsbildung, keine Vascularisation. Die umgebende Hornhaut ohne Sensibilitätsstörung. Bildung von „Straßen" zwischen den Herden konnte ich in meinen Fällen ebenfalls beobachten. Entgegen den von

AUST beschriebenen und auch mir aus eigener Erfahrung wohlbekannten zarten und flüchtigen Straßen beim Auftreten neuer Herde der K.n. Dimmer — auch bei der kleinen Keratoconjunctivitis-Epidemie in Wien im Spätherbst 1952 sah ich solche zarten Trübungsstraßen — scheint es sich aber hier um dichtere und breitere Trübungen zu handeln, die in die Narbenbildung mit einbezogen werden können. Es entstehen so band- oder schleifenartige Bilder (Abb. 3d), besonders wenn sich eine solche Straße zwischen 2 schon älteren Herden entwickelt. Überhaupt beschränkt sich hier die weitere Ausbreitung der Hornhautveränderungen auf die nächste Umgebung der ursprünglichen Herde, so daß das resultierende klinische Bild eine gewisse „Gedrungenheit" zeigt, im Gegensatz zu der meist lockereren Anordnung bei der K.n. Dimmer. Ältere Herde lassen ein deutliches Einsinken ihrer Oberfläche erkennen und gehen schließlich in eine Facettennarbe über, entsprechend dem Typus III (AUST) der K.n. Dimmer.

Läßt sich bei dieser weitgehenden Übereinstimmung des klinischen Aussehens eine *Abgrenzung der herpetischen Keratitis nummularis von der K.n. Dimmer* durchführen? Sicher könnte das klinische Bild allein manchmal, besonders in den Spätstadien, Anlaß zu Verwechslungen geben. Verfolgt man den Ablauf der Erkrankung, lassen sich aber genug Unterschiede feststellen, um eine Trennung der Krankheitsbilder als notwendig erkennen zu lassen, solange nicht neue Forschungsergebnisse eine andere Beurteilung der Zusammenhänge begründen:

1. *Der Beginn der Erkrankung.* Da die Kranken mit K.n. Dimmer erst wochenlang nach Beginn der Erkrankung wegen der zunehmenden Sehstörung zur Untersuchung kommen, kennt man die Frühstadien der Keratitis nur von Herden, die sich im Verlauf der Erkrankung frisch entwickeln. Die herpetische Epithelerkrankung, mit der die Keratitis nummularis herpetica beginnt, macht dagegen schon im Anfang so starke Beschwerden, daß die Patienten unverzüglich den Arzt aufsuchen.

2. *Vorgeschichte; Ätiologie.* In unseren Fällen schließt das typische Bild der Keratitis dendritica jeden Zweifel an der herpetischen Genese aus, während die Ätiologie der K.n. Dimmer noch unbekannt ist. Bei unseren Kranken ging der Hornhautentzündung übrigens in der Regel eine fieberhafte Erkrankung, meist begleitet von Herpes labialis, voran. Während das Auftreten der K.n. Dimmer an eine bestimmte Jahreszeit (Erntezeit) und Beschäftigung (Landwirtschaft) gebunden ist, gibt es in unserem Krankengut Personen verschiedener Berufe, jeder Altersstufe, ausschließlich Stadtbevölkerung, und eine gewisse Häufung (wenn man auch die Fälle von „runden Herdchen" mit berücksichtigt) in den „Grippezeiten" erscheint verständlich.

3. Auf einige *Unterschiede im klinischen Bilde* wurde bereits früher hingewiesen. Für den herpetischen Ursprung der K.n. herpetica sprechen besonders die früher beschriebenen „Epithelrezidive“, die über den Hornhautherden im Verlauf der Erkrankung immer wieder auftreten können; ferner die zeitweisen Ciliarneuralgien, die bei der K.n. Dimmer noch nicht beobachtet wurden. Die für herpetische Hornhauterkrankungen, zumindest in ihrem Beginn, so bezeichnende Sensibilitätsstörung ist jedoch in unseren Fällen auch bald nicht mehr oder kaum mehr nachweisbar gewesen.

4. *Immunitätsverhältnisse.* Bei der K.n. Dimmer wurden bisher noch nie Rezidive beobachtet, während sie bei der herpetischen K.n. nicht selten zu sein scheinen, entsprechend der bekannten Rezidivneigung der Keratitis dendritica und anderer herpetischer Affektionen. Eher als mit dem Herpes simplex könnte man die K.n. Dimmer mit den Varicellen, bzw. dem Zoster in Zusammenhang bringen. Überimpfungsversuche auf die Kaninchenhornhaut sind bei der K.n. Dimmer bisher stets negativ geblieben (Salzmann, Aust, Pillat). Es ist aber bekannt, daß auch bei sicher herpetischen Keratitiden nur im Beginn der Erkrankung mit einer positiven Überimpfung gerechnet werden kann.

Keratitis nummularis bei Zoster ophthalmicus.

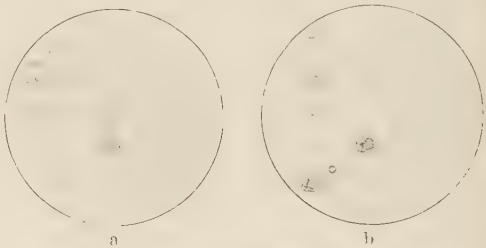
Im Verlauf des Zoster ophthalmicus können recht verschiedene Hornhauttrübungen auftreten: Solche nach Art der tiefen Keratitis disciformis sowie oberflächliche linien- und fleckförmige Infiltrate („Zosterflecken“ nach Vogt) mannigfacher Art. Salzmann beobachtete einmal auch nummularisartige Herde. Ich kann über 3 Fälle berichten, bei denen das klinische Bild der Hornhautbeteiligung noch mehr dem der typischen K.n. Dimmer glich, als es bei den oben beschriebenen Herpeskeratitiden der Fall war:

Fall 7. Bei der 51jährigen Pensionistin G. F. bestand seit einigen Tagen ein rechtsseitiger Zoster ophthalmicus mit Beteiligung des Ramus nasociliaris. Bei der ersten Untersuchung am 16. 10. 47 war das rechte Auge mäßig ciliar injiziert, die Hornhaut besonders in der Mitte ödematös mit Descemetifalten, ihre Sensibilität jedoch kaum vermindert. In der Hornhautperipherie fanden sich mehrere rundliche subepitheliale Infiltrate und ein sichelförmiges Randinfiltrat bei 5 Uhr. Nach einigen Tagen hatten sich neue kreisrunde Herde besonders in der nasalen Hälfte gebildet. Eine dieser Trübungsscheiben lag dabei *tiefer*, etwas vor der Mitte des Querschnittes, durch einen klaren Zwischenraum von der Oberfläche getrennt. Alle anderen Herde in den vordersten Schichten des Stromas. Leichte Irishyperämie. — Die Reizung des Auges und das Hornhautödem gingen langsam zurück, an der Hinterwand erschienen einige kleine Präcipitate. Am 25. 11. fand sich bereits das ganz nummularisähnliche Bild der Abb. 5. Die größeren runden Herde zeigten zum Teil zentrale Verdichtungen und Einsinken der Oberfläche. Auch das randständige Infiltrat bei 5 Uhr war ohne Geschwürbildung eingesunken und wies eine beginnende Vascularisation durch einige oberflächliche und ein tiefes Gefäßchen auf. Die Sensibilität der Hornhaut war nun deutlich herabgesetzt und die

Spannung des Auges etwas vermindert. Am 23. 12. war Patientin beschwerdefrei, das Auge erschien blaß, das Hornhautödem war verschwunden. Die größeren Hornhautherde flach, schärfer begrenzt; zwischen ihnen jedoch einige ganz kleine anscheinend frische Trübungsscheibchen. Die kleinen Präcipitate pigmentiert. Iris nach wie vor frei. — Patientin kam zu keiner weiteren Kontrolle mehr.

Fall 8. Am 4. 10. 48 kam die 59jährige Pensionistin J. H. mit einem Zoster ophthalmicus der rechten Seite zur Behandlung, 2 Tage nach Beginn der Erkrankung. Hornhautbefund normal. Erst am 19. 1. 49 kam Patientin wieder wegen zunehmender Sehstörung am rechten Auge. Befund: Geringe pericorneale Injektion, Hypästhesie der Hornhaut, kein Ödem. Zahlreiche verschieden große Horn-

Abb. 5. Fall 7. Zosterkeratitis.



a b

Abb. 6 a u. b. Fall 8. Zosterkeratitis.

hautherde von rundlicher Form, zum Teil konfluiert (Abb. 6a). Die Hornhauttrübungen lagen alle subepithelial, nur 2 der kleinsten Herde tiefer, fast in der Mitte des Hornhautquerschnittes! Vereinzelte kleine Präcipitate. — Am 22. 4. wurde der bis dahin geringe Reizzustand stärker und über dem größten, lappig begrenzten Herd zeigte sich ein kleines bläschenförmig vorgewölbtes Epithelinfiltrat. Leichte Irishyperämie und vermehrte Splitterbeschläge. Durchuntersuchung an einer Augenabteilung ohne wesentliche Ergebnisse. Die iritische Reizung verschwand bald wieder, die Hornhauterkrankung dauerte aber unter gelegentlicher Neubildung kleiner Herdchen bis in den Herbst. Eine nach 2 Jahren vorgenommene Kontrolluntersuchung ergab den Befund der Abb. 6b: Die Zahl der Trübungsscheibchen vermindert, da die kleineren Herdchen zum Teil verschwunden waren, alle scharf begrenzt. Ein größerer kreisrunder Narbenfleck unterhalb der Mitte erschien wabenförmig gezeichnet, mit facettierter Oberfläche. Ein weiter temporal unten gelegener kleiner Herd lag tiefer im Stroma, war dicht weißlich vernarbt und enthielt einige feine kristallähnliche Einschlüsse.

Fall 9. Die außerhalb Wiens wohnende 52jährige Gastwirtin Sch. M. kam wegen einer Sehstörung des linken Auges. Vor 8 Wochen war sie angeblich wegen eines „Rotlaufs" der linken Stirngegend mit Penicillin behandelt worden. Befund vom 27. 5. 52: Zosternarben der Stirn- und Kopfhaut links. Die linke Hornhaut hypästhetisch. In ihrer Mitte eine etwa 2 mm große oberflächliche Trübungsscheibe oben von einem konzentrischen halbkreisförmigen Trübungsbogen umfaßt, der etwas tiefer ins Stroma reichte. Temporal von der Mitte ein kleinerer runder oberflächlicher Herd. An der Hornhauthinterwand einige kleine weißliche Beschläge. Nach 2 Monaten waren die Trübungen in Rückbildung begriffen. Die größere Scheibe wies in ihrer unteren Hälfte zahlreiche subepitheliale Pünktchen von gelblichgrauer Farbe auf, die kristallähnlich glitzerten. Nach einem halben Jahr war nur mehr der beschriebene graue Halbkreis und die feinen Pünktchen zu sehen. Vom näher gelegenen unteren Limbus waren zahlreiche oberflächliche und 2 tiefe Gefäßchen etwa 1—2 mm weit in die Hornhaut eingesproßt.

Die einzelnen münzenförmigen Zosterherde der Hornhaut unterscheiden sich in unseren Fällen kaum von denen bei K.n. Dimmer. Auch der Verlauf der Erkrankung ist im allgemeinen ähnlich. Trotzdem ist die Unterscheidung wohl immer leicht durchzuführen. Abgesehen von der Anamnese, der kaum übersehbaren Allgemeinerkrankung und dem entsprechenden Hautbefund bei der Zosterkeratitis sind für diese im Gegensatz zur K.n. Dimmer bezeichnend:

1. Die Sensibilitätsstörung der Hornhaut, die allerdings manchmal erst allmählich deutlich wird.

2. Die Miterkrankung von Iris und Ciliarkörper. Das Auftreten feiner Präcipitate scheint deshalb besonders charakteristisch zu sein (Vogt, Salzmann).

3. Das Vorkommen von Trübungsscheibchen auch in tieferen Schichten des Hornhautstromas. Diese Lokalisation deutet wohl ebenso wie die begleitende Iridocyclitis auf den endogenen Ursprung der Zosterkeratitis hin.

Außer den besprochenen Hornhauterkrankungen konnte ich das Auftreten „münzenförmiger" Herdchen auch in einigen anderen Fällen beobachten, so im Verlauf einer rezidivierenden Erosion und nach Kontusion eines Auges durch einen Tennisball. Es ist vielleicht auch für diese Fälle eine herpetische Genese anzunehmen.

Andererseits kommen nach Keratitis dendritica auch andere Hornhauttrübungen vor, wie z. B. eigenartige strich- und netzförmige Figuren, manchmal wie „zerkratztes Eis" aussehend, ähnlich den Beobachtungen Vogts beim Zoster ophthalmicus. Bei einem 11jährigen Knaben sah ich nach Ätzbehandlung einer vernachlässigten ausgedehnten Keratitis dendritica dichte Infiltrate nach Art einer Keratitis phlyctaenulosa auftreten. Ein näheres Eingehen auf diese Befunde würde hier aber zu weit führen.

Zusammenfassung.

Der Name „*münzenförmige Hornhautherde*" oder „*Keratitis nummularis*" hat sich im Schrifttum eingebürgert und bezeichnet im allgemeinen scheibenförmige oberflächliche Hornhauttrübungen von verschiedener Größe, Zahl und Anordnung, die meist nur mit geringer Reizung des Auges einhergehen, einen mehr oder weniger torpiden Verlauf nehmen und nicht exulcerieren.

In vorliegender Arbeit wird versucht, das noch vieldeutige Krankheitsbild der „münzenförmigen Herde" schärfer zu zeichnen und sein Verhältnis zur klassischen „Keratitis nummularis" der Wiener Schule, der Keratitis nummularis Dimmer, zu klären.

Überblicken wir die hier geschilderten Formen dieser Herde, wie sie uns nach der Keratitis herpetica dendritica und beim Zoster ophthalmicus entgegentreten und vergleichen wir sie mit den bekannten ähnlichen Bildern bei der K.n. Dimmer und der Keratoconjunctivitis epidemica, können wir folgendes feststellen:

1. Das klinische Bild der „münzenförmigen" Herdchen zeigt *zwei Formen*, die vielleicht nur einen graduellen Unterschied darstellen, aber für bestimmte Hornhautaffektionen charakteristisch sind:

a) Das Bild (die „Morphe" nach Kaposi-Salzmann) der *Keratitis nummularis im engeren Sinne*. Es findet sich außer bei der K.n. Dimmer (als Typus II und III nach Aust) auch noch in ganz ähnlicher Ausprägung nach Keratitis herpetica und beim Zoster ophthalmicus. Die Herde sind etwa 1—2 mm groß, meist nur in geringer Anzahl vorhanden und besonders im axialen Hornhautbereich lokalisiert, zeigen langsames Wachstum und manchmal Bildung von Tochterherden und gehen nach langwierigem Verlauf in typische Facettennarben über.

b) Das weniger ausgesprochene *Bild der „runden Hornhautherdchen"*. Diese Herde sind bedeutend kleiner, oft in großer Anzahl vorhanden, zeigen kein selbständiges Wachstum und heilen allmählich ohne Narben ab. Sie wurden besonders bei der Keratoconjunctivitis epidemica und manchen Formen der Keratitis punctata superficialis beobachtet, finden sich aber auch bei der Keratitis herpetica (dendritica) und als Früh- bzw. Abortivformen bei der Keratitis nummularis Dimmer (Typus I nach Aust) und der Keratitis beim Zoster ophthalmicus.

2. Das diesen beiden Formen Gemeinsame des klinischen Bildes, wie z. B. die Zusammensetzung der Scheibentrübung aus feinsten grauen Pünktchen, das mehr oder weniger ausgesprochene Fehlen lokaler Reaktionen, die bezeichnende Resorption der Trübung mit Einsinken der Oberfläche ohne Geschwürsbildung, die fehlende Vascularisation, die schlechte therapeutische Beeinflußbarkeit u. a. m., wird am besten verständlich, wenn man mit Grüter diese Trübungen als *Ausdruck einer toxischen Ferment(Virus)schädigung der Hornhaut* auffaßt. Bei längerer, stärkerer oder vielleicht spezifischer Einwirkung entstünde dann infolge einer lokalen Histiocytenreaktion das Vollbild der Keratitis „nummularis" und schließlich die bezeichnende Facettennarbe. Die „münzenförmigen Herde" würden demnach für einige Viruserkrankungen der Hornhaut einen charakteristischen Befund darstellen. Für den Herpes simplex und den Zoster kann die Virus-Ätiologie wohl als gesichert gelten, für die Keratoconjunctivitis epidemica wird sie von den meisten Autoren angenommen. Ich halte sie auch für die K.n. Dimmer für wahrscheinlich.

3. Trotz der manchmal großen Ähnlichkeit weisen diese Erkrankungen der Hornhaut doch verschiedene deutliche Unterschiede in ihrem klinischen Bilde auf, weshalb ihre Abgrenzung im Interesse der weiteren Forschung notwendig erscheint. Das gilt besonders für das Verhältnis der Keratitis nummularis Dimmer zu anderen „münzen-

förmigen“ Hornhautherden. Die klinische Nomenklatur ist deshalb mit entsprechender Zurückhaltung anzuwenden, um Mißverständnisse im Schrifttum zu vermeiden.

Literatur.

Addario la Ferla, G.: Lett. oftalm. **16**, 130 (1939). Ref. Zbl. Ophthalm. **46**, 72. — Aust, O.: Graefes Arch. **129**, 576 (1933). — Dimmer, F.: Z. Augenheilk. **13**, 621 (1905). — Glees: Klin. Mbl. Augenheilk. **103**, 243 (1939). — Grüter, W.: Verslg Ophthalm. Ges. Heidelberg 1940, S. 198; 1948, S. 37; 1949, S. 48; 1950, S. 248. — Jese, Z.: Klin. Mbl. Augenheilk. **100**, 874 (1938). — Jess: Aussprache zu Grüter. — Pillat, A.: Wissensch. Jb. der Universität Graz 1940, S. 135. Klin. Mbl. Augenheilk. **109**, 289 (1943). — Wien. klin. Wschr. **1953**, 41. — Salzmann, M.: Verslg ophthalm. Ges. Heidelberg 1928, S. 303. — Graefes Arch. **132**, 399 (1934). — Vogt, A.: Spaltlampenmikroskopie, 2. Aufl. Berlin 1930. Westerlund, E.: Acta ophthalm. (Københ.) **20**, 367 (1952).

Doz. Dr. Ernst Purtscher,
Wien XIV/89, Hadikgasse 50.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 224—243 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. E. Engelking).

Die Morphologie der phakogenetischen Reaktion im Menschenauge.

Von

Horst Müller.

Mit 7 Textabbildungen.

Vorliegende Arbeit versucht die wesentlichen *morphologischen Grundzüge der phakogenetischen Reaktion im Menschenauge* in knappster Form zu umreißen, ohne auf die Einzelheiten und die vielfältigen, verschiedenartigen Umstände einzugehen, unter denen es zu phakogenetischen Reaktionen kommen kann. Da auch die beigefügten Abbildungen nur das Wesentliche beispielhaft illustrieren, sollen die nötigsten klinischen Angaben womöglich den Legenden kurz angefügt werden. Das histologisch bearbeitete Enukleationsmaterial der Heidelberger Augenklinik aus den Jahren 1920—1950 wurde einer genauen Durchsicht unterzogen. Es fanden sich etwa 35 Augen bei denen zur Zeit der Enukleation eine gegen die körpereigene Linse gerichtete phakogenetische Reaktion histologisch auffällig war, oder, in 25 Fällen, im Mittelpunkt des morphologischen Bildes stand. Bei solchen ganz überwiegend auf das aus der Kapsel befreite, mit dem Kammerwasser vermischte kataraktöse Linsenmaterial konzentrierten Reaktionen dürfen wir wohl der Linse eine wesentliche und ursächliche Rolle in dem jeweiligen krankhaften Geschehen zuerkennen. Wir machen dabei einige Einschränkungen und sollten von „phakogenetischer" Reaktion oder Ophthalmie nur sprechen, wenn einige Vorbedingungen erfüllt sind: Linsenmaterial des betroffenen Auges muß die Kapsel verlassen haben und mit dem Kammerwasser in Kontakt getreten sein. Dies setzt Lücken in der Linsenkapsel voraus, seien sie spontan entstanden, oder operativer bzw. posttraumatischer Natur. Daß Linsenmaterial des anderen Auges zuvor zur Resorption gelangt sei, ist keine unerläßliche Vorbedingung. Alle direkten, einfachen Infektionen, also alle infektiös-eitrigen Linsenprozesse schalten aus. Eine solche wesentlich und ursächlich durch die körpereigene Linse hervorgerufene und gegen das Kataraktmaterial gerichtete Reaktion nennen wir „phakogenetisch" ohne uns damit auf *eine* der wahrscheinlich zahlreichen und verschiedenen Ätiologien und Pathogenesen festzulegen. Wir folgen damit den Grundsätzen unserer früher mitgeteilten tierexperimentellen Untersuchungen zur Ophthalmia phakogenetica [Müller (1)]. Dort wurde die einschlägige Literatur mitgeteilt und einige grundlegende Fragen erörtert. Dies soll hier nicht wiederholt werden.

Die an über 100 Augenpaaren im Tierexperiment gemachten Beobachtungen dienten als Vergleichsmaterial für die im Menschenauge als „phakogenetisch" beurteilten Reaktionen. Als „Kontrollen" für die phakogenetischen Reaktionen im Menschenauge diente ein zahlenmäßig weitaus größeres Material verschiedenster Linsenaffektionen in Augen vom Menschen: Linsenluxationen (einschließlich subconjunctivaler Linsenluxation nach Skleralruptur durch Contusio bulbi), posttraumatische oder postoperative Infektionen, die Linse vorwiegend oder nur nebenbei betreffend, Fälle sympathischer Ophthalmie, Katarakte verschiedenster Genese und unterschiedlicher Reife u. a. m.

Trotz aller Verschiedenheit der Herkunft und des Grades der beobachteten phakogenetischen Reaktionen im Menschenauge ergaben sich doch einige in einzelnen Grundzügen immer wiederkehrende morphologische Bilder. Diese sollen im folgenden kurz umrissen werden, doch weisen wir ausdrücklich darauf hin, daß es sich um eine Schematisierung handelt. Die nötige Ergänzung und den Beleg kann erst die vollständige Mitteilung des zugrunde gelegten Materials bringen, die im Rahmen des technisch Möglichen folgen soll.

„An sich" ist körpereigenes Linsenmaterial, wenn überhaupt, dann sehr wenig antigen; d. h. auch wenn es wiederholt oder durch längere Zeit hindurch in Kontakt mit dem Kammerwasser steht, wird dadurch keine wesentliche Reaktion des Auges hervorgerufen und läßt sich keine „direkt toxische" die ortsständigen Zellen schädigende Wirkung feststellen. Das aus der Kapsel befreite, dem Kammerwasser ausgesetzte Linsenmaterial wird kataraktös umgewandelt, bis zur „Verflüssigung" zu amorphem Detritus abgebaut und nun resorbiert, teilweise aber schon vorher auf eine Zwischenstufe des kataraktösen Zerfalls phagocytiert. Große Mengen solchen freien kataraktösen Linsenmaterials werden nicht nur von im übrigen gesunden Augen anstandslos vertragen, sondern werden auch in schwer geschädigten, entzündeten oder infizierten Augen als anscheinend völlig harmlos toleriert, wenn bezüglich des befreiten Linsenmaterials eine entsprechende „normergische" Reaktionslage vorliegt.

Abb. 1 illustriert den Fall einer fast fehlenden, jedenfalls sehr geringen, sicher „normergischen" Reaktion bezüglich des durch weitgehende traumatische Kapselzerstörung freiliegenden Linsenmaterials. In großen Brocken (Abb. 1), oder schon weitgehend abgebaut, findet sich massenhaft Kataraktmaterial in der vorderen und hinteren Augenkammer, jedoch eine nur ganz geringe zellige Reaktion, trotz Fremdkörperabscesses um einen Stecksplitter in unmittelbarer Nachbarschaft der luxierten kataraktösen Linse.

Die Geringfügigkeit der zelligen Reaktion, die sich gegen das freiliegende kataraktöse Linsenmaterial richtet, ist zwar zuweilen auffällig, jedoch nicht kennzeichnend für die „normergische" phakogenetische Reaktion. Bei ihr finden wir alle reaktiven, histiocytären

Elemente, die wir später bei der gesteigerten, hyperergischen Reaktion wiedertreffen, wobei sich allerdings Masse und relative Verteilung der verschiedenen Zellformen verschieben. Für den Fall einer *normergischen* phakogenetischen Reaktion bleibt entscheidend, daß *Reparation und Regeneration* die Oberhand behalten über die Begleiterscheinungen der Resorption und Phagocytose und die eventuelle Schädigung ortsständiger Zellen. Fibroplastische Reparation versucht, den jeweiligen Kapseldefekt zu schließen und die freiliegenden Kataraktmassen abzukapseln. Wieder ist eine solche normergische, vorwiegend reparatorische phakogenetische Reaktion nicht nur in Augen anzutreffen, die im übrigen gesund sind, sondern auch in geschädigten oder infizierten, wie auch das Beispiel der Abb. 2 zeigt. *Der Grad einer phakogenetischen Reaktion variiert weitgehend unabhängig von der Schwere der jeweiligen Gesamtschädigung oder -erkrankung* des betroffenen Auges. Gerade dies spricht für die, wenn auch bedingte, Eigenständigkeit der phakogenetischen Reaktion. Dies schließt die Möglichkeit nicht aus, daß vorläufig noch verborgene Beziehungen (Kopplungen) bestehen. Es liegen Gründe vor, solche zu vermuten. Es sei nur an die Notwendigkeit erinnert, im Tierexperiment ein „Adjuvant" zuzufügen, um eine hyperergische phakogenetische Reaktion erzeugen zu können.

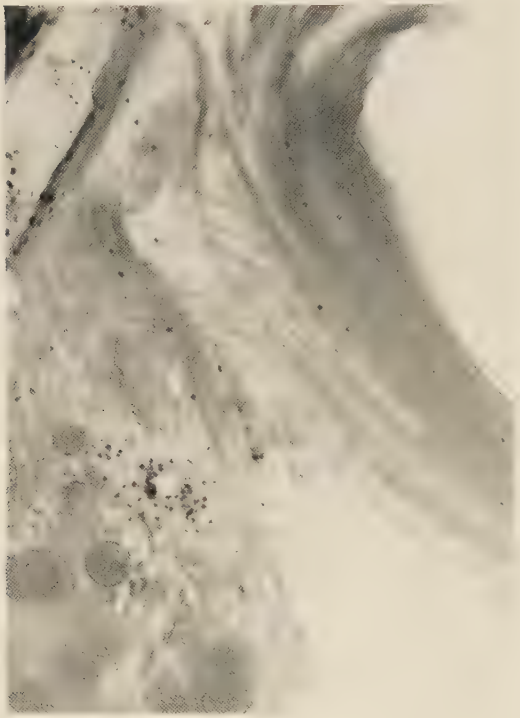


Abb. 1. Im Falle einer *„normergischen"* Reaktion wird das *freiliegende mit dem Kammerwasser in Kontakt stehende Linsenmaterial harmlos vertragen*, ruft nur eine geringfügige monocytäre Reaktion hervor, wird kataraktös verändert, abgebaut, schließlich verflüssigt und resorbiert. Dies ist in Augen ohne sonstigen wesentlichen Befund zu beobachten, aber auch in schwer geschädigten, entzündeten oder infizierten, wie vorliegender Fall zeigt: 10jähriger Junge. Vor 8 Monaten perforierender Stecksplitter (Sprengkapsel). Wiederholt hartnäckige entzündliche Reizungen, daher Enucleation. Zweites Auge immer o. B. Histologisch: Subluxierte Katarakt mit weitgehender Kapselzerstörung, verschwartet mit entzündlich-zellig infiltriertem Bindegewebe, das den unmittelbar benachbarten Fremdkörperabsceß abzukapseln versucht. Der Stecksplitter mit umgebender, heftiger entzündlich-zelliger Reaktion liegt zwischen Ciliarkörper und dem Pol der luxierten Katarakt.

Die *fibroplastische Abkapselung* der normergischen Reparation bietet *nur* einen *relativen Schutz*. Es bleibt die latente Gefahr des plötzlichen Aufflammens einer heftigen, hyperergischen phakogenetischen Reaktion zu einem späteren Zeitpunkt, nach Wochen, Monaten oder Jahren. Unter tierexperimentellen Bedingungen am Kaninchenauge wird dies nur gelegentlich beobachtet. Dabei ist zu bedenken, daß die fibroplastische Aktivität im Kaninchenauge wesentlich ausgeprägter ist als beim

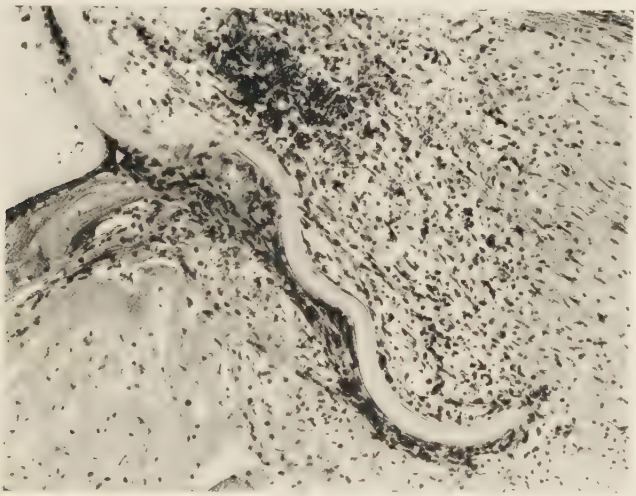


Abb. 2. Im Falle der *„normergischen"* phakogenetischen Reaktion behalten *Reparation und Regeneration* im Ablauf des Geschehens die Oberhand. Die *bindegewebige Abkapselung* der freiliegenden Linsenmassen gelingt weitgehend. Dies ist in ansonsten gesunden wie auch in schwer geschädigten Augen zu beobachten, wie vorliegendes Beispiel zeigt: 40jähriger Patient. Vor 3 Wochen perforierende Eisensplitterverletzung mit anschließender Magnetextraktion durch die zentrale Hornhautwunde. Traumatischer Katarakt. Anhaltende Reizung. Enucleation wegen Sympathiegefahr. Histologisch: Keine sympathische Ophthalmie (zweites Auge immer o. B.). Glaskörperabsceß. Weitgehende Zertrümmerung der Linse und weit fortgeschrittene Resorption der freien Kataraktmassen. Vergleichsweise sehr mäßige eitrig-zellige Reaktion an dem restlichen freien Linsenmaterial im Pupillargebiet. Linsenkapsel zerstört, nur taschenförmige Reste der ehemaligen Äquatorialgegend. Hier jedoch bindegewebige Abkapselung und Organisation des verbliebenen Kataraktmaterials. Beispiel einer normergischen phakogenetischen Reaktion bei gleichzeitiger Infektion des Auges mit Glaskörperabsceß.

Menschen. Auch größere Kapseldefekte werden innerhalb weniger Tage geschlossen (daher muß tierexperimentell auf gründliche Zerstörung der Linsenkapsel sorgfältig geachtet werden).

Die Übergänge von der normergischen zur hyperergischen phakogenetischen Reaktion sind fließend. Es besteht kein prinzipieller, nur ein gradueller Unterschied. Bei den verschiedenen Verlaufsformen der floriden, hyperergischen phakogenetischen Reaktion finden sich die gleichen, vorwiegend histiocytären Elemente wie bei der normergischen Reaktion. Es ändert sich ihre relative Beteiligung. Erst bei den heftigsten, akutesten Reaktionen tritt eine zunehmende Beteiligung weißer

Blutzellen auf, ja unter Umständen können sie das Bild völlig beherrschen. Je mehr sich eine normergische phakogenetische Reaktion zur hyperergischen Seite hin verschiebt, desto stärker wird die gegen das Kataraktmaterial gerichtete zellige, überwiegend monocytäre Reaktion. Die Versuche fibroplastischer Reparation geraten ins Hintertreffen und bleiben unter Umständen völlig unzureichend. Mehr oder minder deut-

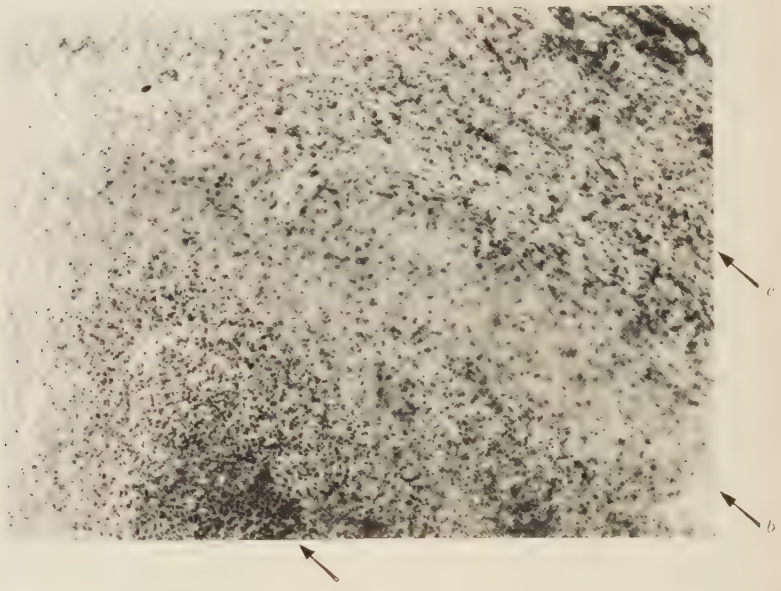


Abb. 3. In zahlreichen Fällen gesteigerter, hyperergischer phakogenetischer Reaktionen finden sich 3 Reaktionszonen mehr oder minder deutlich ausgeprägt. Je heftiger die Reaktion, desto massenhafter finden sich *Kerntrümmer (a) in der Zone des unmittelbaren Kontaktes* der Monocyten mit der Oberfläche der freiliegenden (hier nicht mehr abgebildeten) Kataraktmassen. Ein *Syncytium blasser Zellen mit großen ovalen Kernen* gibt der umgebenden „gemäßigteren" Zone (*b*) im Falle der Ausbildung ein charakteristisches Aussehen. Zwischen beiden Zonen kommt es unter Umständen nicht mehr zur Zerstörung der Reaktionszellen, wobei die gemäßigtere Schädigung in der Entstehung einzelner oder zahlreicher Riesenzellen ihren Ausdruck findet bei gleichzeitiger Anwesenheit überlebender, jedenfalls „noch bestehender" Monocyten und Makrophagen. *An der Peripherie der zweiten Zone syncytialen jugendlichen Mesenchyms (b) finden sich unter Umständen Fibroplasten und Fibrocyten in zunehmender Zahl*, unter Umständen in lockeres (*c*) oder auch dichteres Bindegewebe (Versuch der Abkapselung) übergehend. *Ausbildung und Verhältnis der „Reaktionszonen" zueinander hängt von der jeweiligen Heftigkeit eine phakogenetischen Reaktion ab.*

Fall 24. 38jähriger Pat. Vor 4 Monaten links Contusio bulbi. Hornhautplatzwunde. Vorgefallene Iris- und Linsenteile wurden abgetragen. Nach 2 Wochen traten feinste Präcipitate auf. Hornhautwunde war glatt verheilt. Nach 7 Wochen war Präcipitierung verschwunden; Entlassung mit noch geringer ciliarer Injektion, die 3 Wochen später wieder zunahm. Vor 1 Tag plötzlich Hypopyon. Enucleation. Das andere Auge war immer o. B. Histologisch: Reizlos vernarbte Hornhautplatzwunde. Großer traumatischer Kapseldefekt, jedoch bereits fortgeschrittene bindegewebige Reparation und Abkapselung der freiliegenden Kataraktmassen. Anscheinend plötzliches, heftiges Aufflammen einer gesteigerten phakogenetischen Reaktion. Im Zentrum der akuten zelligen Reaktion stehen die freiliegenden Kataraktbrocken. Die Mitreaktion des hinteren Augenabschnittes tritt völlig zurück.

lich ausgebildet lassen sich oft drei hauptsächliche Reaktionszonen unterscheiden. Ihr Verhältnis zueinander wird wesentlich durch den Grad der hyperergischen Reaktion bestimmt. *Je heftiger* sie ist, desto massiver die Schädigung der Monocyten, die in unmittelbarem Kontakt mit dem kataraktösen Linsenmaterial stehen, *desto breiter die Zone der Zellnekrosen und Kerntrümmer* (Abb. 3, *a*). *Die Reaktionszellen bleiben vorwiegend an der Oberfläche der Kataraktbrocken* (Abb. 4). Als „Oberflächen" gelten

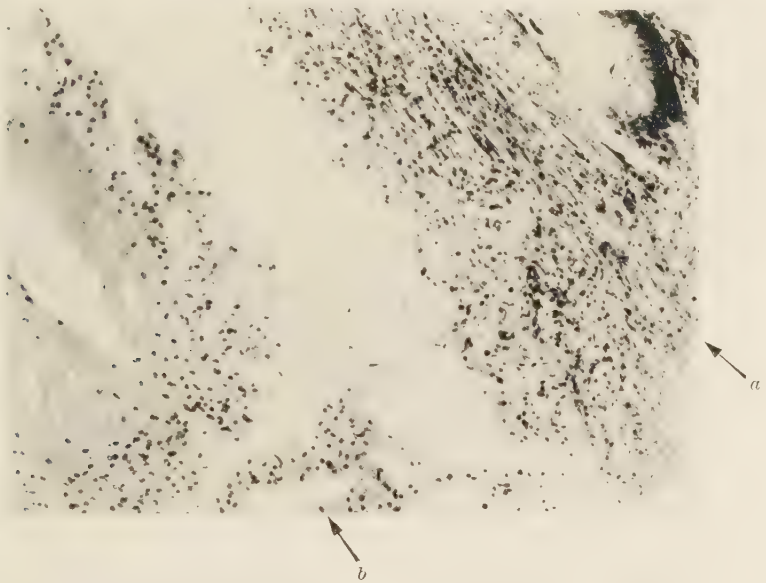


Abb. 4. *Die Zellen der phakogenetischen Reaktion bleiben vorwiegend an der Oberfläche der Kataraktbrocken.* In diesem Zusammenhang gelten als „Oberflächen" auch die Grenzflächen von Spalten innerhalb der Katarakt, die durch Auflösung des Linsenmaterials entstanden sind. Zellige „Infiltrationsstraßen", wie sie für infektiöse Linsenprozesse typisch sind, fehlen.

36jähriger Pat. Vor 15 Std rechts perforierende Eisensplitterverletzung. Jetzt Hypopyoniritis. Magnetextraktion. Rasch fortschreitende, bald totale Linsentrübung. Nach 2 Wochen Hornhautwunde verheilt, freie Kataraktflocken in Resorption, noch ausgeprägte Iritis. Diese klingt langsam ab, nimmt aber 2 Monate nach der Verletzung wieder zu. Enukleation rechts. Histologisch: Subakute Endophthalmitis. Traumatische Katarakt mit ausgedehntem Kapseldefekt. Die phakogenetische Reaktion ist als noch normergisch anzusehen, da sich die exponierten Kataraktmassen abgekapselt finden durch ein junges, teilweise entzündlich-zellig infiltriertes Bindegewebe (*a*). Große Monocyten beherrschen das Bild der gegen die Kataraktmassen gerichteten Reaktion (*b*).

in diesem Zusammenhang auch Grenzflächen von Spalten, die innerhalb der Katarakt durch Auflösung des Linsenmaterials entstanden sind. *Zellige „Infiltrationsstraßen", wie sie für postinfektiöse Linsenprozesse typisch sind, fehlen.* Diese „Zellstraßen" entstehen durch Eindringen von Leukocyten zwischen die Linsenlamellen. Bei heftigen phakogenetischen Reaktionen können die massenhaft anfallenden Kerntrümmer bei oberflächlicher Betrachtung Anlaß zur Verwechslung mit polymorphkernigen

Leukocyten geben. Mit wachsendem Abstand von der Zone des unmittelbaren Kontaktes zwischen Katarakt und Reaktionszellen nimmt das Ausmaß der Zellnekrosen ab. In diesem *etwas gemäßigteren* Milieu können sich reichlich, manchmal massenhaft *große Monocyten* und *Makrophagen* finden. Fehlt eine Zone heftigster Reaktion, so bedecken diese Zellen schichtartig die meist aufgefaserte Oberfläche der Kataraktbrocken (Abb. 4). Schädigung der Zellen und Störung ihrer Kern-Plasmarelation kann zur Entstehung einzelner oder zahlreicher *Riesen-*

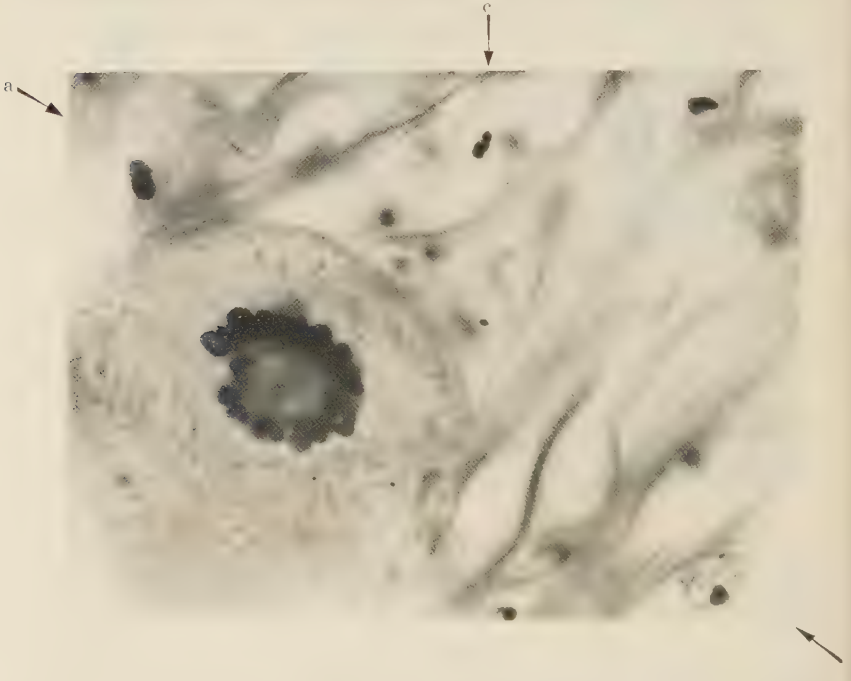


Abb. 5. An der Peripherie der Kontaktzone, oder bei insgesamt gemäßigterem Reaktionsablauf (wie in vorliegendem Falle) findet die Schädigung der Zellen in ihrer Kern-Plasmarelation in der Entstehung von *Riesenzellen* ihren Ausdruck. Reichlich phagocytiertes kataraktöses Linsenmaterial ist in dem aufgetriebenen Plasmaleib deutlich erkennbar. Die Riesenzelle sitzt an der Oberfläche eines freiliegenden Kataraktkernes zwischen den in typischer Weise aufgefaserten Lamellen. *a* großer Monocyt, *b* Monocyt mit phagocytierten Pigmentkörnchen, *c* Zellkernschädigung.

Fall 9: 62jährige Pat. Beiderseits angeborene Linsenluxation (Linsen im Glaskörper nicht sichtbar). Mit Starglas seit 15. Lebensjahr immer gut gesehen. Nie augenkrank. Jetzt rechts plötzlich Flimmern; 65 mm Hg; Cyclodialyse, dann Trepanation, danach Tensio mollis, einige Präcipitate. 7 Wochen nach Erstuntersuchung war erstmalig die getrübte Linse im Glaskörper erkennbar. Nach insgesamt 5 Monaten Enucleation rechts. Links stets unverändert und reizlos. Histologisch findet sich die einst unweit der Ora angeschwartete Linse aus dem Bett gelöst, die Kapsel gesprengt, Rindenschichten weitgehend kataraktös abgebaut und teilweise resorbiert. Um die restlichen Kataraktmassen konzentriert sich eine gesteigerte phakogenetische Reaktion, vorwiegend histiocytär, monocytär mit reichlich großen Makrophagen und auch Riesenzellen. Kammerwinkel offen. In seinem Trabekelwerk wie auch in und über dem Maschenwerk vor dem SCHLEMMschen Kanalsystem finden sich Massen aufgeblasener oder auch zerfallender Phagocyten, sowie reichlich freies Kataraktmaterial.

zellen führen (Abb. 5). Diese erste Reaktionszone kann von einer zweiten schalenartig umgeben sein, die aus einem *Syncytium blasser, plasmareicher Zellen mit großen, blaßblauen, ovalen Kernen* besteht (Abb. 3, *b*). Dieser syncytiale Verband „jugendlicher Mesenchymzellen" gibt der zweiten Zone ein charakteristisches Aussehen. Falls sie in ausgeprägter Form vorhanden ist, erscheint sie in der üblichen Hämatoxylin-Eosinfärbung hell-blaß. Die Situation bringt es gelegentlich mit sich, daß das Zellsyncytium im Pupillargebiet liegt und sich in den Raum der Vorderkammer hinein ausdehnt. Es wird dann unter Umständen klinisch als „Fibrinnetz" beschrieben, ist von einem solchen histologisch jedoch verschieden. Einigen Beobachtern fiel schon klinisch dieses eigenartige, von Fibrin verschiedene Netz auf. In wenigen Fällen (dabei in einem Fall ganz auffällig ausgeprägt) fanden sich sehr ähnliche Zellen mit reichlichem blassem Plasma, aber kleineren, mehr rundlichen, chromatindichteren Kernen in Nestern zwischen dem mesenchymalen Maschenwerk des Kammerwinkels. Nach Ansicht der französischen Autoren (Kalt, Lagrance und Goulesque, Verrey) finden sich dort die Zellen des reticuloendothelialen Systems hauptsächlich lokalisiert. Eigene Untersuchungen am Kaninchenauge ergaben ein etwas komplizierteres Bild[1]; wir möchten daher auf die fragliche Zugehörigkeit des beschriebenen Zellsyncytiums zum reticuloendothelialen Systems nur als Möglichkeit hinweisen.

Die 2. Zone kann von einer 3. umgeben sein, einem nach der Peripherie hin dichter werdendem Netz junger Fibroplasten, unter Umständen in eine bindegewebige Abkapselung übergehend (*c* in Abb. 3). Die beschriebenen Reaktionszonen erhalten ihr unterschiedliches Aussehen durch die jeweils *vorherrschenden Zellformen*. Diese sind in gewissem Umfange ein *Ausdruck der Heftigkeit und der Ablaufsgeschwindigkeit* einer jeweiligen phakogenetischen Reaktion. Fibrocyten gehören zur stillen, chronischen Reaktion der Reparation und Abkapselung. Je mehr sich die Verlaufsform zur subchronischen, subakuten Seite hin verschiebt, desto zahlreicher werden jüngere Zellformen, Fibroplasten und einkernige Wanderzellen, vorwiegend freigewordene histiocytäre Elemente, potentielle Makrophagen. Dementsprechend nimmt die histiocytäre Mobilisation in der vorderen Uvea zu. Zuweilen beteiligt sich das Ciliarkörperepithel in ausgeprägter Weise. Im Kaninchenauge nimmt in geringerem Umfange auch das subkapsuläre Linsenepithel teil und das Hornhautendothel, das dabei allerdings Schaden leidet und zugrunde geht. Bei manchen subakuten, aber deutlich floriden, mäßig starken hyperergischen Reaktionen beherrschen im Tier- und Menschenauge Makrophagen völlig

[1] „Phagocytose intravenös injizierter chinesischer Tusche im Kaninchenauge". noch nicht veröffentlicht.

das Bild (vgl. Abb. 1 der Arbeit Müller). Dabei zeigt das Menschenauge unter Umständen nur mäßige oder geringe „Injektion". Außer eventuellen Beschlägen an der Hornhautrückfläche scheinen die Zeichen der Uveitis zuweilen unerheblich gegenüber einer Drucksteigerung (40—70 mm Hg). Findet sich dabei der Kammerwinkel nicht eng und eine mature, oder gar geschrumpfte Katarakt, so sollte man die Möglichkeit eine Ophthalmia phakogenetica erwägen, ehe Schmerzen und „defekte Lichtprojektion" die Enukleation veranlassen. Eine Verschlammung der Abflußwege des Kammerwassers durch Massen vollgefressener Makrophagen, zum Teil untergehend und als eosinophile verquollene Masse erscheinend, sowie reichlich freies Kataraktmaterial, erklärt zuweilen das klinische Bild der Drucksteigerung.

Nimmt der Reaktionsablauf an Geschwindigkeit zu, so findet die *akute* Reaktion ihren morphologischen Ausdruck in den jeweils verschieden stark ausgebildeten Reaktionszonen, vor allem in der *inneren Kontaktzone mit dem Trümmerfeld der nekrobiotischen und nekrotischen Monocyten*. Beim Menschen früher als beim Kaninchen beteiligen sich bei *weiterer Steigerung der Reaktion* sehr bald *weiße Blutzellen*, kleine Monocyten, Lymphocyten und segmentkernige Leukocyten. Nur bei foudroyanten Reaktionen beherrschen große Massen polymorphkerniger Leukocyten das Bild der zuweilen auffällig hämorrhagischen Reaktion. Während die Leukocyten am Orte ihrer Ausschwemmung — etwa als dicke Schicht die Ciliarkörperzotten bedeckend — noch gute Struktur und „gesundes" Aussehen zeigen, überwiegen in der Kontaktzone mit dem meist rapide zerfallenden Kataraktmaterial Schädigung und Zerfall der Reaktionszellen. Seit 1922, zuletzt 1950 (in der Diskussion zu Irvine und Irvine) hat Verhoeff die Ansicht vertreten, daß die starke oder überwiegende Beteiligung der weißen Blutzellen charakteristisch sei für die gegen die Linse gerichtete „anaphylaktische" Reaktion. Auch in unserem Enukleationsmaterial finden sich Fälle, deren morphologisches Bild in seiner cellulären Zusammensetzung dem entspricht, was Verhoeff (1922) als typisch für die „Endophthalmitis phakoanaphylactica" herausgestellt hat. Unsere eigenen tierexperimentellen Untersuchungen erlauben keine zureichend begründete Stellungnahme zu der speziellen Frage der dominierenden Rolle polymorphkerniger Leukocyten in der gesteigerten phakogenetischen Reaktion. Sie sind mit den seinerzeitigen Versuchen Verhoeffs und Lemoines, die vorwiegend mit hoch anaphylaxieempfänglichen Meerschweinchen arbeiteten, nicht ohne weiteres vergleichbar.

Im Falle einer normergischen Reaktion läßt sich keine wesentliche *Schädigung ortsständiger Zellen* durch das freigewordene Kataraktmaterial erkennen. Bei der gesteigerten, hyperergischen Reaktion dagegen kommt es nicht nur zur Schädigung und Nekrose der freien

Reaktionszellen, sondern auch zur Schädigung, eventuell Zerstörung ortsständiger Zellen, insbesondere der *Hornhautendothelzellen*. Diese zeigen in Augen von Kaninchen, die zuvor gegen autologes oder heterologes Linsenmaterial sensibilisiert wurden, eine auffällig *gesteigerte Reaktivität*. Sie neigen verstärkt zur Proliferation, versuchen frei an der Hornhautrückfläche liegendes Kataraktmaterial zu phagocytieren oder abzukapseln, wobei es zur Bildung von Bindegewebe kommen kann, dessen Zellen sich schließlich in keiner Weise von Fibrocyten anderer Herkunft unterscheiden. Dort, wo das kataraktöse Linsenmaterial in ausgiebigem Kontakt mit der Hornhautrückfläche steht, kommt es im Falle einer gesteigerten, hyperergischen, phakogenetischen Reaktion zu einer *Schädigung* der Endothelzellen. Oft kann das an sich gute Regenerationsvermögen des Hornhautendothels mit der Zellzerstörung nicht Schritt halten. Am Orte des Endotheldefektes kommt es zur ödematösen Trübung des darüberliegenden Hornhautparenchyms und eventuell zur Keratopathia bullosa. Oft bleibt es nicht bei dieser Störung des physiologischen, relativ entwässerten Zustandes der Hornhaut. Es kann zur Schädigung und Zerstörung der Stromazellen und zur Verquellung der Lamellen kommen, ja in schwersten Fällen zu umschriebener Hornhautnekrose und zum Ulcus corneae internum mit Descemetdefekt (Abb. 6). Genaue Beobachtung im Tierexperiment zeigte, daß solch umschriebene, unter Umständen bis zur Nekrose führende Hornhautschädigung sich ausschließlich dort ausbildete, wo Kataraktmaterial in genügend ausgiebigem Kontakt mit dem entsprechenden Bezirk der Hornhautrückfläche stand. Klinisch sehr ähnlich aussehende scheibenförmige Nekrobiosen oder Nekrosen der Hornhaut können — zumindesten im Tierexperiment — auf ganz anderer Basis entstehen, etwa Ausdruck eines Arthus-Phänomens auf dem Boden einer hochgetriebenen Eiweißanaphylaxie sein. Wie berichtet, läßt sich dabei auch Linseneiweiß unter bestimmten Bedingungen als Antigen verwenden. Beide klinisch ähnlichen Bilder unterscheiden sich morphologisch in einem entscheidend wichtigen Punkt: dem Arthus-Phänomen liegt eine vasculäre Reaktion zugrunde, dementsprechend findet sich die Hornhautnekrose von einem Gefäßwall umgeben und ist als Folge der Gefäßreaktion anzusehen (vgl. Abb. 6 und 7 in Müller). Die Hornhautschädigung, die bei gesteigerter phakogenetischer Reaktion an der umschriebenen Kontaktstelle mit dem Kataraktmaterial entsteht, hat anscheinend nichts mit Gefäßen zu tun (vgl. Abb. 4 und 5 in Müller).

Drucksteigerung ist ein häufiges Begleitsymptom der Ophthalmia phakogenetica. Zur Aufklärung des Wesens dieser Drucksteigerung gewinnt man aus der histologischen Untersuchung nur einige Hinweise auf mitwirkende Faktoren. Diese sind an sich unspezifisch und wir finden sie auch bei Drucksteigerungen ganz anderen Ursprungs. Im Falle

der gesteigerten phakogenetischen Reaktion scheinen diese Faktoren jedoch häufig in besonders ungünstiger Weise zusammenzuwirken. Inwieweit in einer begleitenden Drucksteigerung der hyperergische Charakter einer phakogenetischen Reaktion selbst zum Ausdruck kommt, läßt sich beim Menschen in einem konkreten Fall nicht feststellen. Es sei daran erinnert, daß im Tierexperiment Drucksteigerung (am Buphthalmus erkennbar) bei hyperergischer Reaktion sehr häufig war, bei normergischer Reaktion dagegen höchst selten beobachtet wurde. Einige morphologische Veränderungen, die bei dem Zustandekommen der Drucksteigerung im Menschenauge mitwirken mögen, seien aufgezählt:

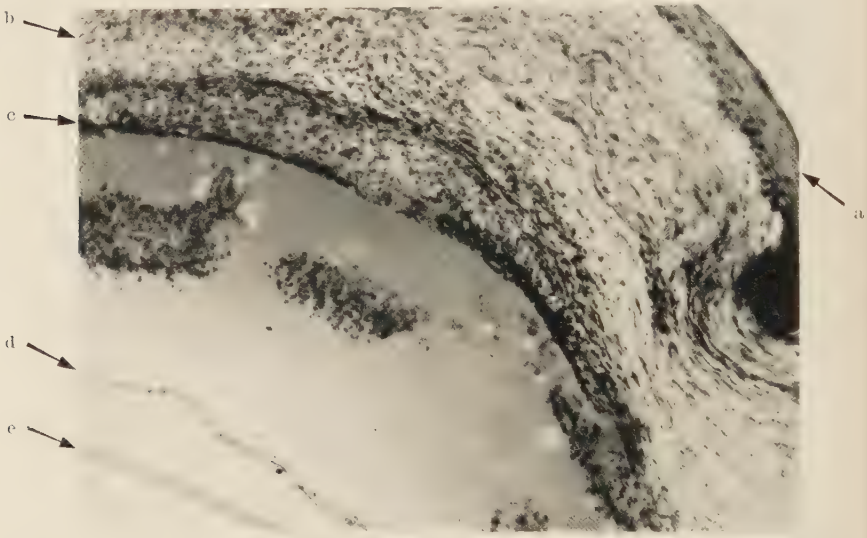


Abb. 6. Im Falle der gesteigerten, *hyperergischen* phakogenetischen Reaktion kann es *dort, wo das kataraktöse Linsenmaterial in ausgiebigem Kontakt mit der Hornhautrückfläche steht, zu einer Schädigung oder Zerstörung des Endothels kommen*, ja in besonders schweren Fällen zu Schädigung und Tod der anliegenden Hornhautstromazellen, unter Umständen Verquellung der überliegenden Hornhautlamellen, eventuell zu Defekten in der DESCEMETschen Membran und zu dem Bild eines *Ulcus corneae internum*. Vorliegende Aufnahme aus einem Menschenauge entspricht in allen wesentlichen Einzelheiten der Abb. 4 der Veröffentlichung (1), die ein entsprechendes, aber unter tierexperimentellen Bedingungen entstandenes Bild zeigt. Es genüge der Hinweis, daß Schädigung, unter Umständen schwere Schädigung und Zerstörung des Endothels mit den folgenden oft augenfälligen Hornhautveränderungen zu den häufigen Befunden bei gesteigerten, hyperergischen phakogenetischen Reaktionen gehört (weitere Parallelen lassen sich nicht ohne weiteres ziehen). *a* Hornhautepithel, *b* nekrotisches Hornhautstroma mit beginnender fibroplastischer Vernarbung, *c* lückenhafte DESCEMETsche Membran, *d* Membran des regenerierten Endothels. Zwischen *c* und *d* ein seröser Erguß mit Klumpen teilweise nekrotischer Zellen, geschart um nekrotisches Material, (*e* infolge der Präparation kam es zur Eindellung der Hornhaut und dadurch zu einer scheinbaren Nachbarschaft der Linsenkapsel und Hornhautrückfläche. Vorderkammer war klinisch nicht abgeflacht).

Fall 4: 42jähriger Glasbläser. Linkes Auge immer gesund, 5/4. Rechts vor 13 Jahren Iritis nodulosa, damals schon beginnende Katarakt. Zwischenzeitlich insgesamt ruhig. Seit einiger Zeit Reizung rechts, Schmerzen, auf Wunsch Enucleation des blinden Auges. Histologisch: Hyalinisierte Narben nach Iritis nodulosa. Schwere, floride Perivasculitis und P. nodosa der Netzhautgefäße. Hypermature Katarakt. Multiple, degenerative, wohl spontan entstandene Kapseldefekte, heftige, akute phakogenetische Reaktion.

1. *Verschlammung des Ultrafilters*, dadurch Hemmung des Abflusses des Kammerwassers und Drucksteigerung. Wohl ein wesentlicher Faktor, wenn große Mengen von Makrophagen, Zelltrümmern und Linsendetritus das dem Schlemmschen Kanal vorgelagerte Maschenwerk und das des Kammerwinkels verstopfen.

2. *Zirkulationsstörungen: a) Venöse Stauung im intra- und episkleralen Abflußgebiet* ist in Menschenaugen ein nicht seltener, in Tieraugen ein auffällig im Vordergrund stehender Befund bei hyperergischen phakogenetischen Reaktionen mit Drucksteigerung. Zuweilen findet sich das Schlemmsche Kanalsystem teilweise mit Blut angefüllt. Die Ursache der Dilatation und Anstauung der episkleralen Venen ist histologisch nicht aufzufinden, wenn es sich um das unkomplizierte Bild der venösen Stauung handelt; einem selten fehlenden Befund, wenn frühzeitig nach Beginn der hyperergischen Reaktion enukleiert wird. Dies geschieht fast nur im Tierexperiment. Beim Menschen vergehen Wochen, oft Monate oder Jahre, ehe es zur Enukleation kommt. Angitis und Periangitis der intra- und episkleralen Gefäße und damit auch endophlebitische Prozesse finden sich häufig in diesen Augen und tragen gegebenenfalls das ihre zur Behinderung des venösen Abflusses bei. *b) Zirkulationsstörungen im Inneren des vorderen Bulbusabschnittes* begleiten die phakogenetische Reaktion ebenso wie Reaktionen ganz anderer Art. Wieder sind sie an sich nicht spezifisch. Ihre jeweilige Rolle für das Zustandekommen einer etwaigen Drucksteigerung läßt sich aus dem histologischen Befund nicht ablesen. Unter den tierexperimentellen Bedingungen hochgetriebener Sensibilisierung gegen Linse mit serologisch nachgewiesener anaphylaktischer Komponente wurden im Bereich der vorderen Uvea umschriebene Gefäßentzündungen beobachtet, eventuell mit Nekrosen und Obliteration. Es fanden sich auch spastische Gefäßverschlüsse bis zur Blutleere, unter Umständen Nekrobiose des zugehörigen Versorgungsgebietes (vgl. Abb. 8 und 9 in Müller). In einem Menschenauge mit akuter Ophthalmia phakogenitica fand sich eine streckenweise spastische Verengung des Circul. art. irid. maj. mit streckenweiser Aufhebung des arteriellen Gefäßlumens an der Irisbasis und dem Bild der Prästase im Gebiet der zugehörigen terminalen Strombahn (Gefäßdilatation, seröse Gewebsdurchtränkung, reichlich freie Blutungen). Gelegentlich ist im Bereich der vorderen Uvea ein allgemeines Gewebsödem zu beobachten, eine Folge erhöhter Gefäßpermeabilität, eventuell Ausdruck einer Peristase; unter Umständen ein Hinweis auf die vasculären Faktoren die bei der Entwicklung einer Drucksteigerung eine Rolle spielen mögen.

3. Rasche und erhebliche *Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes* des Kammerwassers ist immer anzunehmen, wenn es zu schnellem und ausgiebigem Abbau der mit dem Kammerwasser vermischten Linsenmassen kommt. Diese Situation führt aber keineswegs immer zu einer Drucksteigerung.

4. *Kammerwinkelblock* durch Anlegen der Irisbasis an die Hornhautrückfläche mit eventueller Synechisierung ist im Gegensatz zum Anfallsglaukom für die, unter Umständen auch anfallsweise auftretende Drucksteigerung auf dem Boden einer phakogenetischen Reaktion weder typisch noch häufig. Auf die in typischen Fällen meist fehlende Abflachung der Vorderkammer sei hingewiesen. In auffällig zahlreichen Fällen fand sich trotz akuter oder chronischer Drucksteigerung der Kammerwinkel zumindest streckenweise weit.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Frage nach dem Wesen der die gesteigerte phakogenetische Reaktion häufig begleitenden Drucksteigerung auf Grund des histologischen Bildes allein nicht beantwortet werden kann. Die einzelnen Veränderungen sind unspezifisch. Ob und inwieweit das Zusammenwirken der beteiligten Faktoren Ausdruck der gesteigerten Reaktion selbst ist, oder inwieweit die Druck-

steigerung bloße Begleiterscheinung ist, läßt sich aus der Morphologie nicht ersehen.

Die *phakogenetische Reaktion betrifft ganz vorwiegend den vorderen Bulbusabschnitt.* Hier konzentriert sie sich um das durch Kapseleröffnung freigewordene, dem Kammerwasser ausgesetzte oder mit dem Kammerwasser vermischte Linsenmaterial. Auch bei heftigen Abläufen bleibt die *Mitreaktion des hinteren Augenabschnittes relativ gering.* Oft findet sich eine feine bis *mäßig-starke Transsudation* mit einigen Monocyten *in den vorderen Glaskörperabschnitt* respektive in den retrolentalen Raum. Sie stammt von der Pars plana des Ciliarkörpers und dem Orateil der Retina. Häufig drängt sie die vordere Glaskörpergrenzschicht nach hinten, scheint sie aber im allgemeinen nicht zu durchbrechen. Handelt es sich um Augen ohne anderweitige Erkrankung, so *fehlen entzündliche Veränderungen der Aderhaut fast immer. Häufig* ist eine *Angitis und Periangitis retinae*, unter Umständen mit monocytär-exudativen Ausschwitzungen unter und über die Lamina limitans interna. Zellanhäufungen nach Art klumpiger Präzipitate können sich auf der Retinainnenfläche finden, vor allem, *wenn sich das freigewordene Kataraktmaterial auf der Retinainnenfläche im hinteren Augenabschnitt verteilt hat.* Selbst über der Papille können sich Kataraktkügelchen oder Linsendetritus finden. Solche Kataraktkügelchen brauchen in Fällen insgesamt normergischer Reaktion keine nennenswerte Reaktion hervorzurufen (Abb. 7); zum Teil werden sie nicht einmal phagocytiert, sondern bis zur völligen Auflösung abgebaut. Bei gesteigerter phakogenetischer Reaktion können Makrophagen beobachtet werden, die sich des präretinalen Kataraktmaterials bemächtigen. Nicht in jedem Fall, der eine entzündliche Reaktion der Retinagefäße zeigt, läßt sich in dem histologisch fixierten Moment eine Verteilung von Kata-

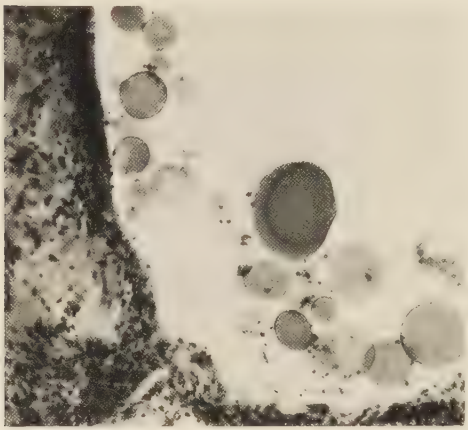


Abb. 7. Freigewordenes Kataraktmaterial verteilt sich zuweilen über der Retinainnenfläche und gelangt so in den hinteren Augenabschnitt. Die Abb. 7 zeigt freie Kataraktkügelchen über der Papille. Sie stammt von dem gleichen Fall wie Abb. 1. Bei bezüglich der Linse normergischen Reaktion bleibt wie in diesem Fall die retinale Reaktion unerheblich. In Augen, die eine gesteigerte phakogenetische Reaktion zeigen, läßt sich eine Mobilisation großer Monocyten gegen das über der Retinainnenfläche verteilte Kataraktmaterial beobachten. Angitis und Periangitis der Netzhautgefäße ist in solchen Augen nicht selten. Dagegen wird eine erhebliche entzündliche Reaktion der Aderhaut fast immer vermißt.

raktmaterial entlang der Retinainnenfläche feststellen. In anderen Fällen läßt ein vorhandenes, von hypermaturem Kataraktmaterial nicht zu unterscheidendes Substrat nur die Vermutung zu, daß es sich um Linsenmaterial handelt. Insgesamt sind wir geneigt anzunehmen, daß über die Retinainnenfläche verteiltes Kataraktmaterial in einem Teil der Fälle die Ursache der mäßigen retinalen Zellausschwitzung und der Angitis und Periangitis retinae ist. Eine ätiologische Spezifität kommt letzterer unseres Erachtens nicht zu.

Das einzige größere, histologisch untersuchte Material zur phakogenetischen Reaktion im Menschenauge wurde 1952 von Irvine veröffentlicht. In Übereinstimmung mit dem oben Berichteten fiel auch bei seinen 15 Fällen auf: Ganz überwiegende Konzentration der phakogenetischen Reaktion auf den vorderen Bulbusabschnitt bei relativ geringer Mitreaktion des rückwärtigen Augenabschnittes. Eine entzündliche Mitreaktion der Aderhaut bleibt selten (in Fällen ohne anderweitige Komplikation). Eine mäßige, diffuse zellige Retinitis und eine Angitis und Periangitis retinae ist recht häufig. Auch Irvine beschreibt die Verteilung kataraktösen Linsenmaterials über der Retinainnenfläche.

Das Gesagte gilt für Augen in denen sich keine sonstigen, von der Linse unabhängigen Prozesse abspielen. Solche finden sich gar nicht selten. Dabei ergab sich bis jetzt keine erkennbare Beziehung zu der jeweiligen phakogenetischen Reaktion des betroffenen Auges. Fragliche Wechselwirkungen können in einem konkreten Fall nur vermutet werden. Es wurde ausgeführt, daß sich eine „normergische" phakogenetische Reaktion in einem aus anderer Ursache schwer erkrankten Auge finden kann. Andererseits erlauben im gleichen Auge ablaufende akut-eitrige oder chronisch-entzündliche Prozesse keine Voraussage bezüglich des Charakters einer eventuellen phakogenetischen Reaktion. Vorläufig ist unbekannt, welche anderweitigen Vorgänge oder Bedingungen im gleichen Auge zu bestimmten Veränderungen des exponierten Linsenmaterials führen, entweder so, daß es „unmittelbar toxisch" wird, oder so, daß es antigene Eigenschaften annimmt, zu einer Sensibilisierung und zu einer eventuellen hyperergischen Reaktion führt. Auf einige möglicherweise wesentlich mitwirkende Faktoren sei aufmerksam gemacht: Augentuberkulose; infektallergische endogene Uveitis tuberkulöser und nicht-tuberkulöser Natur; geringgradige, durch Phagocytose der Keime unterschwellig bleibende Infektion bei Gelegenheit einer Operation oder einer perforierenden Verletzung; sympathische Ophthalmie. Die für möglich gehaltenen Wechselwirkungen zwischen den genannten und anderen Umständen und einer eventuellen phakogenetischen Reaktion bleiben beim Menschen im konkreten Fall hypothetisch (vgl. z. B. die Krankengeschichte des Falles der Abb. 6). Die Frage nach solchen Wechselwirkungen ist naheliegend. Wir erinnern uns daran, daß autologes Linsenmaterial ein sehr schwaches Antigen ist. Um im Tierexperiment gegen körpereigenes Linsenmaterial eine über-

zeugende Steigerung der Reaktivität herbeizuführen, scheint es stets eines im gleichen Organismus anwesenden zusätzlichen Faktors, eines „*Adjuvant*" zu bedürfen. Verschiedene Stoffe und Mischungen lassen sich erfolgreich verwenden. Intramuskuläre Injektionen einer Mischung aus Mineralöl, Aquaphor (āā 0,5 cm^3) und 1 mg hitzegetöteter Tuberkelbacillen geben gute Resultate. SHWARTZMAN-aktives Colitoxin ließ sich verwenden. Mit der möglichen Anwesenheit eines „Adjuvant" müssen wir im menschlichen Organismus wohl immer rechnen, wenn wir die Vielzahl der lebenden und toten Mikroorganismen bedenken, die er beherbergt und mit denen er in vielfältigen Kontakt gerät. Daß es eines zusätzlichen Faktors bedarf, eines „Adjuvant", um eine Sensibilisierung gegen autologes Linsenmaterial herbeizuführen, ist eine Erfahrung, die übereinstimmt mit den Ergebnissen zahlreicher tierexperimenteller Untersuchungen der letzten Jahrzehnte über das Antigenwerden körpereigenen Gewebes und über Organspezifität solcher hyperergischer Erkrankungen. Encephalomyelitis, Nephritis, Myokarditis usw. konnten durch organspezifische Sensibilisierung erzeugt werden, teilweise mittels der Adjuvantmethode[1]. Wir wiesen schon darauf hin, daß unsere Kenntnisse über die Adjuvantwirkung im einzelnen ganz ungenügend sind. Wenn sich einerseits mit einigen (aber nicht allen) Toxinen sehr gute Adjuvantwirkungen erreichen lassen, so geht es auch ausgezeichnet ohne Toxine, z. B. mit getöteten Tuberkelbacillen, aus denen alles Toxin eliminiert wurde. Völlig unmöglich ist es vorläufig, aus der Morphologie verschiedener phakogenetischer Reaktionen auf die Natur des jeweils mitwirkenden Adjuvant einen Rückschluß zu ziehen.

Die tierexperimentellen Beobachtungen zur Ophthalmia phakogenetica veranlaßten uns nach übereinstimmenden Befunden in Menschenaugen zu suchen. Zunächst nahm die Bearbeitung unseres Enukleationsmaterials hiervon ihren Ausgang. Sie führte zu Fällen, die in allen wesentlichen Punkten mit den tierexperimentellen Befunden übereinstimmten. Letztere wurden unter künstlich eingeschränkten Bedingungen erhoben. Die Situationen, unter denen es beim Menschen

[1] Ein Nachweis der zahllosen Einzelarbeiten ist hier nicht angängig. Es sei jedoch auf einige wichtige Quellen hingewiesen: LANDSTEINERS Buch „The specificity of serological reactions" (Revised Edition, Havard Univ. Press, Cambridge, Mass., 1945) gibt in knappster Form einen ausgezeichneten Überblick über die gesamte Problematik. KALLOS ist der Herausgeber von „Progress in Allergy" (Vol. I—III, S. Karger, New York 1939, 1949 u. 1951). Originalbeiträge unterrichten über die neuere Entwicklung verschiedener Teilgebiete. Grundsätzliches findet sich in den beiden unersetzlichen Monographien von LOEB „The biological basis of individuality" (Thomas Ed., Springfield, Illin., 2nd print., 1947) und von RICH „The pathogenesis of tuberculosis" (Thomas Ed., Springfield, Illin., 2nd ed. 1951).

zu einer phakogenetischen Reaktion kommen kann, sind zahlreicher, vor allem undurchdringlich viel komplizierter. Eine Aufklärung aus einem einzigen Gesichtswinkel heraus zu versuchen geht nicht an. So gibt die histologische Untersuchung nur einen Aspekt. Sie zeigte uns neben zahllosen, vorläufig nicht systematisch auszuwertenden Unterschiedlichkeiten *einige in den verschiedenen Reaktionsformen immer wiederkehrende morphologische Grundzüge*. Es sei versucht diese schlagwortartig zusammenzufassen:

1. *Eröffnung der Linsenkapsel* und *Vermischung des freiwerdenden Linsenmaterials mit dem Kammerwasser* scheint jeder phakogenetischen Reaktion zeitlich vorherzugehen.

2. Vorläufig ist *keine feste Beziehung* erkennbar *zwischen* dem *Quantum des freiwerdenden Linsenmaterials und dem Stärkegrad der nachfolgenden phakogenetischen Reaktion*. Wir beobachten, daß weitgehende Zertrümmerung, kataraktöser Abbau bis zur Verflüssigung und Resorption der Linse nur zu geringfügiger Reaktion des Auges führt. Andererseits kann es zu heftigen Reaktionen kommen, obwohl nur mäßige Mengen kataraktösen Linsenmaterials frei wurden oder als Reststar noch im Auge vorhanden waren.

3. Welche Rolle den verschiedenen Stufen des kataraktösen Abbaus zukommt, läßt sich morphologisch nicht entscheiden. Diese Frage nach der *Qualität* muß zunächst offen bleiben. Sie spielt eine besondere Rolle im Falle der phakogenetischen Reaktion bei Cataracta hypermatura Morgagni. In den beiden von uns mitgeteilten Fällen [Müller (2), (3)] kam es infolge degenerativer Kapseldefekte zum Freiwerden des Linsenmaterials in den betroffenen Auge, während auf dem anderen Auge Jahre zuvor eine extrakapsuläre Kataraktextraktion stattgefunden hatte. Einige morphologische Besonderheiten waren auffällig: eine ausgeprägte Makrophagenreaktion richtete sich gegen das mit dem Kammerwasser vermischte hypermature Linsenmaterial. Reaktionszellen fehlten an der Oberfläche des in der Kapsel verbliebenen Kataraktkernes, zwischen dessen aufgefaserten Lamellen sie üblicherweise in Menge zu finden sind. Eine eigentliche „Kontaktzone" mit Kerntrümmern, Zellnekrosen, Riesenzellen, usw. fehlte. Es bleibt vorerst fraglich, ob wir es hier mit einer hyperergischen Reaktion auf Grund linsenspezifischer Sensibilisierung zu tun haben, oder ob die ausgeprägte Makrophagenreaktion als Folge einer besonderen Qualität, einer „primären Toxicität" des hypermaturen Kataraktmaterials anzusehen ist.

4. Der *Stärkegrad einer phakogenetischen Reaktion variiert weitgehend unabhängig von der Schwere der jeweiligen Gesamterkrankung* oder -schädigung des betroffenen Auges. Sowohl in sonst gesunden wie auch in chronisch-entzündlich erkrankten oder eitrig infizierten Augen kann die gegen das freiliegende Kataraktmaterial gerichtete Reaktion eine

Steigerung vermissen lassen. In anderen Fällen steht eine heftige phakogenetische Reaktion im Mittelpunkt des morphologischen Bildes und sonstige, von der Linse unabhängige, krankhafte Veränderungen des Auges können fehlen.

5. Es gibt *keine celluläre Spezifität* der phakogenetischen Reaktion, doch führen *Anteil und jeweilige Anordnung der beteiligten Zellen* zu *typischen morphologischen Bildern*. In gewissem Umfange sind diese charakteristisch für phakogenetische Reaktionen verschiedener Ausdehnung, Heftigkeit, *Ablaufsgeschwindigkeit* usw. *Fließende Übergänge verbinden alle Reaktionsgrade und -stadien*. Jedem Einteilungsversuch haftet daher etwas Erzwungenes an. Diese Einschränkung gilt für die folgende Einteilung in besonderem Maße, da sie von rein morphologischen Gesichtspunkten ausgeht und manchen klinischen Bedürfnissen nicht gerecht werden kann.

6. *Im Ablaufe der normergischen phakogenetischen Reaktion behalten Reparation und Regeneration die Oberhand* gegenüber den Begleiterscheinungen der Resorption und Phagocytose und gegenüber den Folgen eventueller Schädigung ortsständiger Zellen.

7. Die *fibroplastische Abkapselung* der normergischen Reaktion bietet nur einen *relativen Schutz* gegen das jederzeit mögliche Aufflammen einer gesteigerten, unter Umständen heftigsten, ja absceßartigen phakogenetischen Reaktion. Kein Bindegewebe scheint den Schutz der intakten Linsenkapsel ersetzen zu können.

8. Im Falle der *hyperergischen* phakogenetischen Reaktion geraten Reparation und Regeneration ins Hintertreffen, oder versagen völlig. *Zunehmende Heftigkeit der cellulären Reaktion* und die Folgen der Schädigung ortsständiger Zellen beherrschen das histologische Bild. Dessen wechselnde Morphologie gibt in gewissem Umfange einen Hinweis auf die Heftigkeit des jeweiligen Reaktionsablaufes. Es läßt sich versuchen „floride, mäßig schwere" Reaktionen von „sehr akuten, foudroyanten" Formen zu unterscheiden.

9. Das *Zellbild* der *floriden, mäßig schweren hyperergischen Reaktion* zeigt gegenüber der normergischen phakogenetischen Reaktion zunächst nur graduelle, keine prinzipiellen Unterschiede. Die Gesamtzahl der Reaktionszellen nimmt zu. Das relative zahlenmäßige Verhältnis der einzelnen Zellformen zueinander verschiebt sich, ebenso ihre Anordnung. In typischen Fällen finden sich 3 hauptsächliche Reaktionszonen mehr oder minder deutlich ausgebildet: a) Der Kontakt mit dem Linsenmaterial schädigt die Reaktionszellen oder zerstört sie. Je heftiger die Reaktion, desto größer die Masse der *Kerntrümmer und Zellnekrosen* in dieser *Kontaktzone* an den freiliegenden Oberflächen des Kataraktmaterials. Bei mäßigerem Grad der Zellschädigung lassen sich einzelne Zellformen erkennen: *große Monocyten*, *Makrophagen*, eventuell *Riesen-*

zellen. Histiocytäre Elemente überwiegen, die Beteiligung weißer Blutzellen bleibt mäßig. b) Ein *Zellsyncytium* kann diese erste Zone schalenartig umgeben. Bei kräftiger Ausbildung dieses Netzwerks jugendlichen Mesenchyms entsteht eine helle Zone von charakteristisch „blassem" Aussehen. c) In der Peripherie nimmt die Zahl der Fibroplasten zu; ein lockeres fibrocytäres Maschenwerk kann sich unter Umständen zur *fibroplastischen Abkapselung* verdichten. Oft ist eine solche Bindegewebskapsel älter, und es ist innerhalb dieser zum akuten Aufflammen einer phakogenetischen Reaktion gekommen.

10. Bei *sehr akuten, foudroyanten* Reaktionsabläufen ist die Zertrümmerung der Reaktionszellen in der Kontaktzone ausgeprägt. Neben histiocytären Zellen beteiligen sich *polymorphkernige und andere Leukocyten* in steigendem Maße und können unter Umständen das Bild völlig beherrschen. Die Unterscheidung gegenüber postinfektiösen Linsenprozessen kann schwierig werden; solche zweifelhaften Fälle wurden aus dem Material zur Ophthalmia phakogenetica vorläufig ausgeschieden.

11. Die *Zellen der phakogenetischen Reaktion bleiben ganz überwiegend an der Oberfläche* des freiliegenden Kataraktmaterials. Die *für postinfektiöse Linsenprozesse* zuweilen *typischen „Infiltrationsstraßen" fehlen.*

12. Bei *eitrig-infektiösen* Affektionen steht die *Schwere des Linsenprozesses meist in einem angemessenen Verhältnis zur Schwere der Erkrankung der tieferen Augenteile* (Glaskörperabsceß usw.). Diese Beobachtung stimmt mit dem Ergebnis tierexperimenteller Untersuchungen überein. Die zu quantitativ abgestuften intraocularen Infektionen benutzten Bakterienkulturen stammten von der Lid- und Bindehaut des Menschen. Sie wurden jeweils durch Abstrich unmittelbar nach Beendigung einer Kataraktextraktion gewonnen. Überschritt die Infektion eine gewisse Dosis, so kam es zur klinisch überschwelligen Erkrankung, ansteigend bis zur Panophthalmie. Wurden keine besonderen Bedingungen geschaffen, so entsprach die Linsenbeteiligung der Schwere der jeweiligen Gesamtinfektion[1].

13. Die *phakogenetische Reaktion spielt sich ganz überwiegend im vorderen Bulbusabschnitt* ab. Die Mitreaktion der tieferen Augenabschnitte bleibt relativ geringfügig.

14. Zu den wichtigsten *Folgen und Begleiterscheinungen* einer gesteigerten phakogenetischen Reaktion gehören: a) *Schädigung* oder Zerstörung des *Hornhautendothels*, eventuell mit folgender Verquellung des darüberliegenden Parenchyms und Schädigung der Stromazellen. Die Endothelschädigung folgt dem Kontakt mit den kataraktösen Linsenmassen. b) Makrophagen und Linsendetritus können zur *Verschlammung des meist weiten Kammerwinkels* führen. Abflußstauung im Gebiet der

[1] Unveröffentlichte Versuche.

intra- und episkleralen Venen und andere Faktoren tragen weiter zu der klinisch oft im Vordergrund stehenden Drucksteigerung bei.

15. Trotz ausgeprägter cellulärer phakogenetischer Reaktion sind klinisch die entzündlichen, uveitischen Zeichen oft weniger eindrucksvoll. Dies ist teilweise auf den histiocytären Charakter der betreffenden Reaktionen zurückzuführen.

Betrachten wir abschließend, *was sich aus der Morphologie für das Problem der Ophthalmia phakogenetica als Ganzes gewinnen läßt*, so soll hier nur eine, allerdings grundlegende *Frage* erörtert werden: *ist es begründet, die Reihe der phakogenetischen Reaktionen* von anderen krankhaften Vorgängen im Auge abzutrennen, *als besondere Gruppe zu behandeln*, und falls es auf dieser Grundlage zu einer Erkrankung des Auges kommt, von einer Ophthalmia phakogenetica zu sprechen? Handelt es sich nicht vielmehr um eine einfache Mitbeteiligung der Linse im Rahmen einer jeweiligen Gesamterkrankung des Auges? Wäre letzteres der Fall, so dürften wir erwarten, daß die Schwere des Linsenprozesses in einem angemessenen Verhältnis zu den übrigen Veränderungen des jeweils betroffenen Auges stünde, wie dies z. B. in der Mehrzahl der infektiösen Linsenprozesse auch der Fall ist. Für die phakogenetischen Reaktionen aller Stärkegrade ist es jedoch besonders typisch, daß die Schwere und Heftigkeit der phakogenetischen Reaktion in *keinem* festen Verhältnis zu der Art und Ausdehnung der sonstigen Schädigung oder Erkrankung des betroffenen Auges steht. Normergische phakogenetische Reaktionen finden sich in Augen, in denen sich von der Linse unabhängige, schwerste Prozesse, unter Umständen auch infektiöser Natur, abspielen. Andererseits führen auch heftigste phakogenetische Reaktionen an sich nicht zur Endophthalmitis oder Panophthalmie. Die phakogenetische Reaktion, gleichgültig welcher Stärke, beschränkt sich ganz überwiegend auf den vorderen Bulbusabschnitt, Hinter- und Vorderkammer, vordere Uvea, Hornhaut und perilimbale, sowie intra- und episklerale Gefäße. Die celluläre Reaktion konzentriert sich um die freigewordenen Linsenmassen. Um diese scharen sich die Reaktionszellen, und dort finden sich bei heftigen Reaktionen massenhaft Kerntrümmer und Zellnekrosen. Mit zunehmender Entfernung von der Kontaktzone nimmt die Schädigung der Reaktionszellen ab. Am Orte des des Nachschubs, Iris und vor allem Ciliarkörperepithel, überwiegen jugendliche, unverbrauchte Zellen.

Das typische Bild einer Linseninfektion unterscheidet sich deutlich von dem einer phakogenetischen Reaktion. Bei dieser bleiben die Reaktionszellen überwiegend an der Oberfläche des freiliegenden Linsenmaterials, während für jene „Infiltrationsstraßen", die zwischen die Lamellen eindringen, charakteristisch sind. Zu dem Versuch, die phakogenetischen Reaktionen als besondere Gruppe innerhalb der Pathologie

des Auges zu betrachten, ermutigt schließlich, daß die Menge des freiwerdenden Linsenmaterials in *keinem* festen Verhältnis zu der Stärke der nachfolgenden phakogenetischen Reaktion steht. Der Gedanke liegt nahe, daß einer veränderten Reaktivität hierbei eine entscheidende Rolle zukommen könnte, und, wie nachgewiesen, auch tatsächlich zukommen kann.

Literatur.

Irvine, S. R., and A. R. Irvine jr.: Amer. J. Ophthalm. **35**, 178, 370, 489 (1952). — Kalt, M.: Les Uvéites hypertensives. Paris: Masson & Co. 1949. — Lagrance, H., et Goulesque: Annales d'Ocul. **175**, 493 (1938). — Müller, Horst: (1) Graefes Arch. **153**, 1 (1952). — (2) Tagg der Rhein-Mainischen Augenärzte, Frankfurt a. M. 1952 (wird ref. in Klin. Mbl. Augenheilk.). — (3) Klin. Mbl. Augenheilk. (im Druck). — Verhoeff, F., and A. Lemoine: Trans. Internat. Congr. Ophthalm, 1922, S. 234. — Verrey, Fl.: Etudes des éléments figurés de l'humeur aqueuse. Lausanne: Roth 1945.

Privatdozent Dr. Horst Müller, Heidelberg, Universitäts-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 244—252 (1953).

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Farbwerke Hoechst und der Augenabteilung des Städtischen Krankenhauses Hanau.

Über ein neues Oberflächenanaestheticum in der Augenheilkunde (Cornecain).

Von

L. Ther und F. Müggf.

Mit 3 Textabbildungen.

Das Cocain galt lange Zeit in der Augenheilkunde als unersetzbar, weil zahlreiche synthetische Lokalanaesthetica seine Anästhesietiefe nicht erreichten. Abgesehen von der Unterstellung des Cocain unter die Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes, waren es in der Hauptsache 2 Nebenwirkungen, die immer wieder zu Versuchen anregten, das Cocain durch ein besseres Anaestheticum zu ersetzen:

1. Die lokalen Reizerscheinungen des Cocain führen bei längerer Anwendung auch von geringeren Konzentrationen zu *Hornhautschäden*. Bei Anwendung hoher Konzentrationen (10%ige Lösung) werden häufig Trübungen der oberflächlichen Hornhautschichten beobachtet, die das Spiegeln während der Operation erschweren, wenn nicht gar unmöglich machen.

2. Die sympathicuserregende Wirkung führt zu einer *Pupillenerweiterung*, die durch Pharmaka nur schwer beseitigt werden kann.

Von den meisten Augenärzten wurde bereits die Einführung des Pantocain als ein wesentlicher Fortschritt betrachtet, da die Hornhautschäden nach Pantocain bei vorschriftsmäßiger Anwendung (R. Thiel) in den Hintergrund treten. Es wirkt auch nur unwesentlich mydriatisch (Marx); der Augendruck bleibt unverändert und Akkommodationslähmungen werden nicht beobachtet. Das nach dem Einträufeln von Pantocain auftretende brennende Gefühl wird — je nach der angewandten Konzentration — verschieden stark empfunden; sofort nach Instillation des Pantocain kann ein heftiger brennender Schmerz und Blepharospasmus beobachtet werden. Außer diesen subjektiven Beschwerden verursacht das Pantocain eine starke, häufig lang andauernde Hyperämie und auch mitunter eine Chemosis der Conjunctiva, die sich durch Suprarenin in der Regel nicht vollkommen verhindern läßt. Diese Hyperämie ist stärker, als man sie nach Anwendung von Cocainlösungen mit gleicher Anästhesiestärke beobachtet und hat manche Ärzte veranlaßt, Pantocain nur bei extraoculären Operationen, nicht aber bei

intraoculären Eingriffen anzuwenden, bei denen nach wie vor die 10%ige Cocainlösung als Mittel der Wahl gilt.

Folgende Richtlinien (s. auch M. Glees) waren daher für uns bei der Auswahl eines neuen Lokalanaestheticums für die Augenheilkunde maßgebend:

1. Das Lokalanaestheticum muß die Wirkungsstärke des Pantocain besitzen.

2. Die Wirkung des Präparates muß rasch eintreten; innerhalb 1 min muß volle Anästhesie erreicht sein.

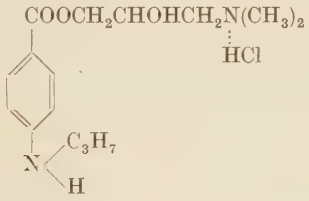
3. Das Präparat darf subjektiv keine Beschwerden (Brennen, Blepharospasmus) erzeugen.

4. Die Conjunctiva darf nicht gereizt und die Hornhaut nicht geschädigt werden.

5. Die Pupillenweite darf nicht beeinflußt werden; Akkommodationsstörungen dürfen nicht auftreten.

6. Der Augendruck darf nicht verändert werden, damit auch bei Glaukompatienten Untersuchungen vorgenommen werden können.

Mit Hilfe geeigneter pharmakologischer Teste haben wir zahlreiche chemische Stoffe, die in den pharmazeutisch-wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst synthetisiert wurden, untersucht und dabei gefunden, daß der von Prof. Dr. G. Ehrhart und Dr. L. Stein hergestellte p-Propyl-amino-benzoesäureester des Dimethylaminopropandiols (Cornecain = Hoechst 12 303) sich als ein Oberflächenanaestheticum erwies, das den oben aufgestellten Forderungen entsprach.



Das Hydrochlorid des Cornecain ist ein farbloses kristallinisches Pulver, F. P. 133—134, von bitterem Geschmack. Seine wäßrigen Lösungen lassen sich durch Kochen sterilisieren. Versuche haben ergeben, daß auch nach stundenlangem Kochen der Ester nicht wesentlich verseift wird. Die wäßrigen Lösungen sind mit anderen in der Augenheilkunde gebräuchlichen Chemikalien, so z. B. Zinksulfat, Borsäure, Resorcin, Eserinsulfat, Pilocarpin, Scopolamin, Atropin, Adrenalin und Noradrenalin verträglich. Das Präparat soll in einer dunklen Flasche vor Sonnenlicht geschützt aufbewahrt werden. Die pharmakologischen Eigenschaften des Esters und die ersten klinischen Befunde bei Anwendung dieses neuen Lokalanaestheticums in der Augenheilkunde werden in den folgenden Abschnitten mitgeteilt. Bei allen Versuchen fanden die Hydrochloride Cornecain, Pantocain und Cocain Verwendung.

A. Pharmakologische Versuche.

1. Lokalanästhetische Wirkung.

Die Prüfung auf eine oberflächenanästhetische Wirkung erfolgte am Kaninchenauge nach der Methode von Regnier. Zum Vergleich der Wirkung des Cornecain wurden Versuche mit gleichkonzentrierten Lösungen von Pantocain und Cocain durchgeführt. Von allen untersuchten Lösungen wurde je 1 cm³ aus einer Pipette über die Hornhaut

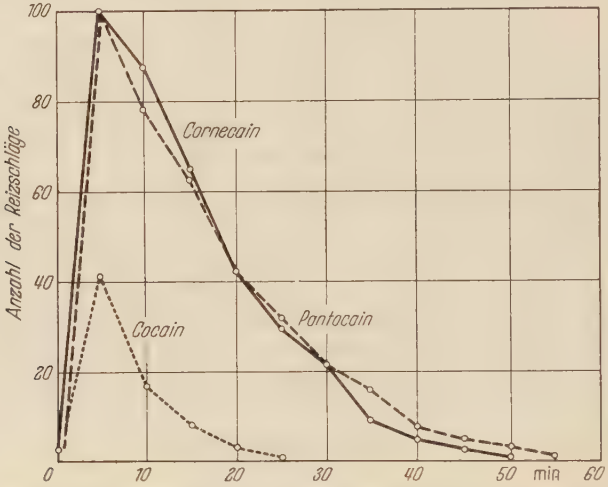


Abb. 1. Wirkung von Cornecain (0,02 %), Pantocain (0,02 %) und Cocain (0,02 %) auf das Kaninchenauge. Ordinate: Anzahl der Reizschläge, die Lidschluß bewirken (4 Schläge je Sekunde), Durchschnittswerte aus 16 Versuchen beim Cornecain und Pantocain, aus 4 Versuchen beim Cocain.

des Kaninchenauges tropfenweise in den Bindehautsack geträufelt. Die Dauer der Berieselung währte 1 min. Als Reizhaar fand ein Pferdehaar Verwendung, das sich auf der Waage bei einer Belastung von 230 mg durchbog. Aus der Abb. 1 geht hervor, daß Cornecain als Oberflächenanaestheticum in diesem Test dem Pantocain gleicht und damit etwa 5mal stärker wirksam ist als Cocain.

An der Meerschweinchenquaddel haben wir nach einer von uns etwas modifizierten Methode des Bülbringschen Verfahrens[1] die Wirkung des Cornecain als *Infiltrationsanaestheticum* geprüft. Aus Tabelle 1 ist zu ersehen, daß das Cornecain als Infiltrationsanaestheticum nicht mehr ganz die Wirkungsstärke des Pantocain erreicht, aber noch weit stärker wirksam ist als das Novocain. Eine 0,1%ige Cornecainlösung entspricht etwa einer 0,5%igen Novocainlösung.

[1] Die Methode wurde in der Z. Arzneimittelf. **3**, 345 (1953) veröffentlicht.

Tabelle 1. *Mittlere Wirkungsdauer der Anästhesie einer Meerschweinchenquaddel* (0,1 cm³) *in Minuten.* (Durchschnittswerte aus Versuchen mit je 3 Tieren.)

Anzahl der Tiere	Pantocain		Cornecain		Novocain	
	Konzentration %	min	Konzentration %	min	Konzentration %	min
3	0,05	42	0,05	27	—	—
3	0,05	50	0,05	35	—	—
3	0,05	38	0,05	27	—	—
3	0,05	46	0,05	34	—	—
3	—	—	0,05	26	0,5	29
			0,1	50	0,5	35

Im *Froschischiadicustest* erwies sich das Cornecain im Vergleich zum Pantocain nicht mehr als gleichwertig. Die Wirkung, eine Unterbrechung der nervösen Leitung, tritt nach Applikation einer 0,02%igen Pantocainlösung nach etwa 9 min ein, während die *Leitungsanästhesie* nach Applikation einer 0,2%igen Cornecainlösung erst nach 10 min in Erscheinung tritt.

2. Die lokale Verträglichkeit.

Als Maß für die zellschädigende Wirkung eines Lokalanaestheticums kann unter anderem die hämolytische Wirkung einer Substanz dienen. R. Fussgänger und O. Schaumann haben gezeigt, daß eine 1%ige Pantocainlösung eine 10%ige Hammelerythrocytenaufschwemmung in 0,9%iger Kochsalzlösung innerhalb einer Stunde hämolysiert, während eine 10%ige Novocainlösung unter gleichen Versuchsbedingungen (Temperatur, Licht usw.) dieselbe Erythrocytensuspension unbeeinflußt läßt. Wir haben daher alle in Frage kommenden Lokalanaesthetica auf ihre haemolytische Wirkung geprüft und dazu als Standard die 1%ige Pantocainlösung benützt. Die Hämolysekurve einer 3%igen Cornecainlösung ist in Abb. 2 wiedergegeben. Zu den Versuchen wurden 0,5 cm³ einer 10%igen Aufschwemmung von Pferdeerythrocyten in 10 cm³ einer 3%igen Cornecainlösung (in physiologischer Kochsalzlösung) verwendet. Die Hämolyse tritt zwischen 40 und 70 min ein. Unter gleichen Versuchsbedingungen hämolysiert eine 1%ige Pantocainlösung die Pferdeerythrocyten bereits innerhalb von 20—40 min. Zur Prüfung des Hämolysegrades wurde die Bestimmung der Lichtdurchläßigkeit mit einem lichtelektrischen Kolorimeter nach Lange gewählt.

Als weiterer Test zur Prüfung der Lokalanaesthetica auf lokale Reizwirkung wurde der Quaddeltest am Kaninchenohr gewählt. Vom Pantocain weiß man, daß es nach intracutaner Injektion von 0,1 cm³

einer 0,5–1%igen Lösung am Kaninchenohr eine Rötung mit Schwellung der Injektionsstelle hervorruft, während gleich konzentrierte und auch höher konzentrierte Novocainlösungen keinerlei Reaktionen bewirken. Die Hyperämie, die nach Pantocain beobachtet wird, kann allerdings durch eine Beeinflussung der Blutgefäße bedingt sein, deren nervöse (sympathische) Regulationen durch das Pantocain gelähmt werden. Es besteht aber durchaus die Möglichkeit, daß zusätzlich geringe zellschädigende Eigenschaften hinzukommen, die in den meisten Fällen belanglos, aber in bestimmten Operationsgebieten des Auges nicht

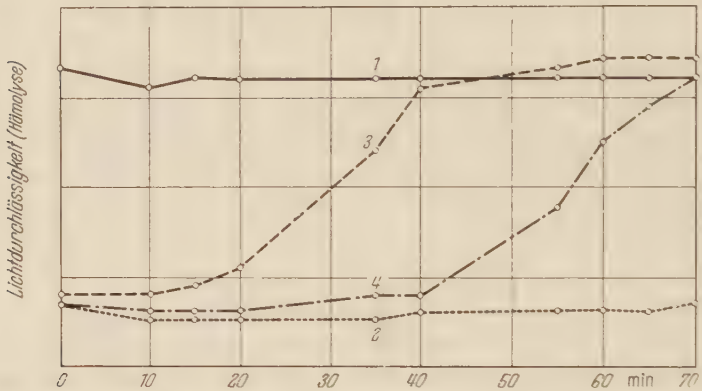


Abb. 2. Hämolytische Wirkung einer 3%igen Cornecainlösung (4) verglichen mit einer 1%igen Pantocainlösung (3). Erythrocyten in physiologischer Kochsalzlösung als Kontrolle (2) und in destilliertem Wasser als Hämolysekontrolle (1).

erwünscht sind. Cornecain rief in gleichen Konzentrationen wie das Pantocain ebenfalls eine Rötung hervor, die jedoch in der Regel weniger in Erscheinung trat und niemals von einer Schwellung begleitet wurde.

Im Hinblick auf den Verwendungszweck als Lokalanaesthetieum in der Augenheilkunde war besonders die Reizwirkung auf die Conjunctiva von Interesse. Von der Reizwirkung des Pantocain kann man sich im Selbstversuch überzeugen, wenn man sich einen Tropfen einer 0,5%igen Lösung in den Bindehautsack träufelt. Sofort nach der Instillation tritt ein heftiges Brennen auf, das einige Sekunden lang anhält und zu einer Hyperämie der Conjunctiva führt. Auch Kaninchen schließen nach Einträufelung von Pantocainlösungen in der Regel das Auge. Nach Einträufelung einer 1%igen Lösung ist die Bindehaut des Kaninchenauges gerötet und geschwollen. Cornecain ruft dagegen in gleicher Konzentration weder Hyperämie noch Schwellung hervor und beeinflußt das Hornhautepithel auch nach wiederholtem Einträufeln einer

0,5%igen Lösung nicht. Allerdings ist bei derartigen Versuchen darauf zu achten, daß die Tiere nach dem Einträufeln die Augen geschlossen halten. Durch die Anästhesie bleibt der Lidreflex aus, und es kann durch Austrocknung zu Hornhautschäden kommen. Die Pupillomotorik des Kaninchenauges wurde nicht beeinflußt, wie auch weiter unten im klinischen Versuch am Auge des Menschen noch gezeigt wird.

3. Toxicität.

Neben der Bestimmung der Wirkungsstärke und der lokalen Verträglichkeit hat die Bestimmung der Toxicität vor allem dann Bedeutung, wenn größere Mengen des Lokalanastheticums gebraucht werden und mit der Gefahr einer resorptiven Vergiftung gerechnet werden muß. Da in der Augenheilkunde nur wenige Tropfen eines Oberflächenanaestheticums zur Anwendung gelangen, können Resorption und Vergiftung so gut wie ausgeschlossen werden. Die Bestimmung der Toxicität von Cornecain ist daher nur von theoretischem Interesse. Sie wurde an Mäusen nach intravenöser und subcutaner Injektion geprüft und mit der Toxicität von Pantocain verglichen. Die nachfolgende Tabelle 2 gibt die Versuchsergebnisse wieder.

Tabelle 2. *Toxicität von Cornecain.*

Art der Injektion	Dosis mg/kg	Zahl der Mäuse	Zahl der Toten	%
intravenös	10	20	3	15
„	15	55	19	35
„	20	37	21	57
subcutan	35	10	0	0
„	50	10	3	30
„	75	10	10	100

Die Toxicität des Cornecain entspricht etwa der des Pantocain. Die Vergiftung führt zu Krämpfen und Lähmungserscheinungen. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atemzentrums. Als Maximaldosis für den Menschen müssen wir 20 mg annehmen.

B. Klinische Untersuchungen.

Das Cornecain wurde in der Ambulanz zunächst als 0,5%ige Lösung angewandt. Zur Anästhesie wurden in der Regel 1—2 Tropfen in das Auge geträufelt. Tiefe und Dauer der Anästhesie hingen von der *angewandten Konzentration ab.* Die Anästhesiedauer wurde von uns approximativ durch Bestimmung derjenigen Zeit gemessen, innerhalb deren das

Aufsetzen eines Tonometers vom Patienten nicht als unangenehmes Gefühl empfunden wurde. Die nachfolgende Tabelle gibt Durchschnittswerte der Anästhesiedauer nach Instillation von 2 Tropfen einer Cornecainlösung wieder.

Tabelle 3. *Anästhesiedauer.*

Konzentration der Lösung %	Eintritt der Anästhesie sec	Dauer der Anästhesie min
0,5	30	etwa 15
1,0	30	etwa 30
3.0	15	etwa 45

Die Anästhesie trat innerhalb weniger Sekunden ein; zum Unterschied von Pantocain und Cocain rief die 0,5—1%ige Lösung von Cornecain keine brennenden Schmerzen beim Einträufeln hervor. Nur bei der 3%igen Lösung nehmen manche Patienten nach der Applikation ebenfalls ein brennendes Gefühl wahr, das aber wesentlich geringere Beschwerden verursacht als die gleichkonzentrierte Pantocainlösung oder eine 5 bis 10%ige Cocainlösung. Für das Auftreten von Schmerzen beim Einträufeln scheint der Zustand des Auges (Entzündung usw.) von entscheidender Bedeutung zu sein.

In allen Konzentrationen wurden Reizerscheinungen (Hyperämie und Chemosis) der Conjunctiva auch bei Einträufeln von 5—6 Tropfen der Cornecainlösung nicht beobachtet. Trübungen der Hornhaut traten in keinem Fall auf; die Pupillenweite blieb unverändert. Abb. 3 zeigt eine Versuchsperson, in deren rechtes Auge 2 Tropfen einer 10%igen Cocainlösung, in das linke Auge jedoch 2 Tropfen einer 3%igen Cornecainlösung eingeträufelt wurden.

Cornecain wurde nur zur *Oberflächenanästhesie* angewendet. Bei einer großen Anzahl von Patienten wurden sofort nach dem Eintritt der Anästhesie und anschließend in regelmäßigen Abständen von 15 min Druckmessungen bis zum Abklingen der Anaesthesie durchgeführt, wobei niemals Änderungen des Augendruckes festgestellt wurden. Bei Kochsalzinjektionen fiel auf, daß der nach Anwendung anderer Anaesthetica (Cocain, Pantocain) regelmäßig nach der Injektion auftretende Schmerz bei Cornecainanwendung wesentlich geringer empfunden wurde oder vollständig ausblieb. Das Cornecain wurde auch zur Anästhesie bei der Entfernung von oberflächlichen und tiefsitzenden Hornhautfremdkörpern, sowie zur Betäubung bei Säuberung der Bindehaut nach Verätzungen (z. B. Kalkverätzung) benutzt. Bei extra- und intraocu-

laren Operationen, z. B. Verletzungen der Bindehaut und Hornhaut, plastischen Eingriffen an der Bindehaut (z. B. Pterygium, Symblepharon), Schieloperationen, Netzhautablösung, Operationen gegen das Glaukom und bei der Kataraktextraktion wurde die Anästhesie mit der gleichen Tropfenmenge wie bei Anwendung einer 10%igen Cocainlösung durchgeführt. Die Anästhesie mit Cornecain war stets ausreichend und auch bei lange dauernden Operationen war kein Nachtropfen erforderlich.

Im allgemeinen konnte bereits mit der 2%igen Lösung eine tiefe und lang andauernde Anästhesie erreicht werden. Bemerkenswert ist, daß

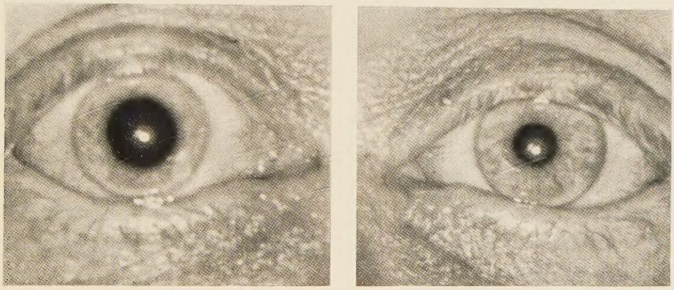


Abb. 3. Cocainwirkung (rechts) und Cornecainwirkung (links) auf die Pupille des menschlichen Auges.

lediglich bei stark entzündeten Augen mit ödematöser Conjunctivitis eine stärkere Lösung notwendig war, eine Forderung, die allerdings nicht allein für das Cornecain gilt, sondern für alle Lokalanaesthetica, die als Oberflächenanaesthetica in der Augenheilkunde Verwendung finden.

Zusammenfassung.

Der p-Propylamino-benzoesäureester des Dimethylaminopropandiols (= Cornecain) ist ein lokal gut verträgliches Oberflächenanaestheticum, dessen Wirkungsstärke im Test nach Regnier dem Pantocain entspricht. Versuche am Kaninchenauge, an der Kaninchenohrquaddel und an Erythrocyten haben ergeben, daß Cornecain zum Unterschied von Pantocain keine zellschädigenden Eigenschaften besitzt. Am menschlichen Auge wird nach dem Einträufeln von 1—2 Tropfen einer 2 bis 3%igen Cornecainlösung eine tiefe und lang andauernde Anästhesie erzielt, wobei keine Reizerscheinungen festgestellt wurden. Auch Pupille und Augendruck werden nicht beeinflußt. Seine Anwendung bei verschiedenen Eingriffen, extra- und intraoculären Operationen, wird besprochen.

Literatur.

Fussgänger, R., u. O. Schaumann: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **160**, 53 (1931). — Glees, M.: Klin. Mbl. Augenheilk. **87**, 755 (1931). — Marx, E.: Klin. Mbl. Augenheilk. **89**, 209 (1932). — Regnier, M.: Methoden der Wertbestimmung von Lokalanaestheticis. Paris: Vigot 1929. — Thiel, R.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 278.

Privatdozent Dr. L. Ther, Frankfurt/Höchst,
Farbwerke Hoechst.

Privatdozent Dr. F. Mügge, Hanau, Städt. Krankenhaus,
Augenabteilung.

Allgemeine Physiologie

Von

Albrecht Bethe
Professor emeritus
an der Universität Frankfurt a. Main

Mit 159 Abbildungen

VI, 294 Seiten. 1952

Ganzleinen DM 29.70

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Praxis der Mikrophotographie

Von

Hans-Henning Heunert
Hamburg

Mit 109 Abbildungen. VI, 94 Seiten. 1953

Ganzleinen DM 15.60

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

DR. WINZER

In unseren Spezialpräparaten

AUGENTROPFEN

Atropinol / Biseptol / Boro-Atropin
Boro-Pilocarpin / D.F.P.-Öl / Dulcargan
Mydrial / Ophtopen-Öl / Ophtopur
Pilocarpol

AUGENSALBEN

Bisrenin / Boro-Hexamin / Dulcargan
Mydrial cum Atropin / Ophtopur
Ophtosept / Peniazol / Penicillin
Penimycin

halten wir Mittel zur Verfügung, die in dem chemischen Aufbau der Wirkstoffe und den physikalischen Konstanten der Zubereitungen wie osmotischer Druck und Wasserstoffionenkonzentration bei den Collyrien und dem Aufteilungsgrad bei den Salben den speziellen Anforderungen der Augenheilkunde entsprechen. Die Präparate werden steril geliefert und bleiben auch im Anbruch steril.

Zuverlässig Bewährt Wirtschaftlich

DR. WINZER / KONSTANZ
CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK

Literatur und Muster auf Anforderung

Diesem Heft liegen drei Prospekte des Springer-Verlages, Berlin · Göttingen · Heidelberg, bei.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verl Berlin · Göttingen · Heidelberg und J. F. Bergmann, München. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A Würzburg. — Printed in Germany.